

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年4月27日 (27.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2006/043490 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 239/70 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/019000

(22) 国際出願日: 2005年10月17日 (17.10.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-305374

2004年10月20日 (20.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 米▲徳▼康博 (YONETOKU, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 根来 賢二 (NEGORO, Kenji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 恩田 健一 (ONDA, Kenichi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 早川 昌彦 (HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 流石 大輔 (SASUGA, Daisuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 二川原 充啓 (NIGAWARA, Takahiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中

央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 飯久保 一彦 (IHKUBO, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 森友 博幸 (MORITOMO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 吉田 茂 (YOSHIDA, Shigeru) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大石 崇秀 (OHISHI, Takahide) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVE FUSED WITH NONAROMATIC RING

(54) 発明の名称: 非芳香環縮合ピリミジン誘導体

(57) Abstract: A novel pyrimidine derivative, or pharmaceutically acceptable salt thereof, fused with a nonaromatic ring selected from among dihydrothiophene, dihydrofuran, a cycloalkyl, etc.; and a pharmaceutical composition comprising any of the above compounds as an active ingredient. These compounds exhibit excellent insulin secretion accelerating action and hyperglycemic action. Therefore, pharmaceutical compositions comprising the above compounds as an active ingredient due to the action thereof are useful in the therapy and/or prevention of insulin-dependent diabetes mellitus (type 1 diabetes), insulin-independent diabetes mellitus (type 2 diabetes), insulin resistant diseases, obesity, etc.

(57) 要約: ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、シクロアルキル等から選択される非芳香環と縮合した、新規なピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及び該化合物を有効成分とする医薬組成物を提供する。これらの化合物は、優れたインスリン分泌促進作用及び血糖上昇作用を示す。従って、これらの化合物を有効成分とする医薬組成物は、これらの作用に基づき、インスリン依存性糖尿病 (1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病 (2型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患及び肥満等の治療及び/又は予防に有用である。

明 細 書

非芳香環縮合ピリミジン誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は、医薬、殊にインスリン分泌促進剤又は糖尿病治療剤として有用な新規非芳香環縮合ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及びこれらの化合物を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

- [0002] 糖尿病は、慢性的な高血糖を主徴とする疾患であり、インスリン作用の絶対的又は相対的な不足により発症する。臨床においては、その特徴からインスリン依存性糖尿病(以下、「1型糖尿病」という。)とインスリン非依存性糖尿病(以下、「2型糖尿病」という。)に大別される。糖尿病患者の約9割を占める2型糖尿病において、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下は主要な発症原因のひとつであり、特に初期のインスリン分泌障害による食後高血糖が認められる。現在、インスリン分泌促進剤としてはスルホニルウレア剤(SU剤)が主流であるが、低血糖を起こしやすく、長期投与においては膵臓の疲弊により二次無効を引き起こすことが知られている。また、SU剤は食間の血糖コントロールには有効であるが、食後の過血糖を抑制することは困難である。最近、大規模臨床試験により、糖尿病性合併症及び進展抑制には食後過血糖の是正が重要であることが確認された(非特許文献1)。また、食後高血糖のみの時期に動脈硬化が発症すること、食後軽度高血糖の持続が心血管疾患等の原因による死亡率を高めることが報告されている(非特許文献2、非特許文献3)。このことは、食後高血糖はたとえ軽度であっても、心血管死の独立した危険因子であることを示している。以上のような背景により、食後高血糖に対する薬物治療の重要かつ必要性が認識されるようになっていく。従って、インスリン分泌促進作用を有する医薬は、食後高血糖及び／若しくは空腹時血糖の是正に適したプロファイルを有し、1型糖尿病、2型糖尿病の治療及び予防に有用であると考えられる。
- [0003] 国際公開第WO 00/31047号パンフレット(特許文献1)には、可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化によるサイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)濃度増加作用を有する

化合物としてシクロペンタン縮合ピリミジン誘導体が開示されており、cGMP濃度の増加が望ましい、又は治療及び予防において当該化合物を使用することができる病気及び病的状態として糖尿病が例示されている。しかし、本発明化合物の具体的開示はなく、またインスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の具体的データの開示もない。

[0004] 国際公開第WO 00/46214号パンフレット(特許文献2)には、可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化によるサイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)濃度増加作用を有する化合物としてシクロヘキサン縮合ピリミジン誘導体が開示されており、cGMP濃度の増加が望ましい、又は治療及び予防において当該化合物を使用することができる病気及び病的状態として糖尿病が例示されている。しかし、本発明化合物の具体的開示はなく、またインスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の具体的データの開示もない。

[0005] 国際公開第WO 03/049739号パンフレット(特許文献3)には、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)阻害剤として縮合ピリミジン誘導体が開示されており、これらの化合物が有用である疾患、即ちGSK-3に起因する疾患として糖尿病が例示されている。しかし、本発明化合物の具体的開示はなく、またインスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の具体的データの開示もない。

[0006] 国際公開第WO 2004/065391号パンフレット(特許文献4)には、ホスホジエステラーゼ 7(PDE 7)阻害剤としてシアノで置換されたチオフェン縮合ピリミジン誘導体が開示されており、PDE 7の阻害により改善の見込まれる疾患として1型及び2型糖尿病が例示されている。しかし、本発明化合物の具体的開示はなく、またインスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の具体的データの開示もない。

[0007] 日本国特許出願公開特開平4-224580号公報(特許文献5)には、殺菌作用を有する化合物として含窒素環縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0008] 国際公開第WO 2004/087056号パンフレット(特許文献6)には、Transforming growth factor-beta(TGF β)阻害剤として縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発

明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0009] 欧州特許公報EP 0 276 057号公報(特許文献7)には、 β -アドレナリン遮断薬として含硫黄環縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0010] 国際公開第WO 2005/014558号パンフレット(特許文献8)には、イオンチャネル阻害剤として縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0011] また、 C_{60} の誘導体合成の中間体として含硫黄環縮合ピリミジン誘導体が知られている(非特許文献4、非特許文献5)。

[0012] 非特許文献1:N. Engl. J. Med., 329: 977-986, 1993

非特許文献2:Lancet, 354: 617, 1999

非特許文献3:Brit. Med. J., 321: 405-413, 2000

非特許文献4:Tetrahedron, 54(37), 11141-11150, 1998

非特許文献5:Tetrahedron Letters, 38(14), 2557-2560, 1997

特許文献1:国際公開第WO 00/31047号パンフレット

特許文献2:国際公開第WO 00/46214号パンフレット

特許文献3:国際公開第WO 03/049739号パンフレット

特許文献4:国際公開第WO 2004/065391号パンフレット

特許文献5:日本国特許出願公開特開平4-224580号公報

特許文献6:国際公開第WO 2004/087056号パンフレット

特許文献7:欧州特許公報EP 0 276 057号公報

特許文献8:国際公開第WO 2005/014558号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0013] 上述の通り、インスリン分泌促進剤は、1型糖尿病、2型糖尿病、及びインスリン抵抗

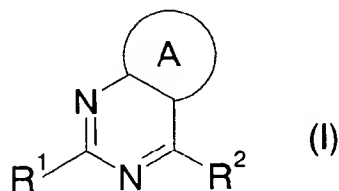
性疾患の治療及び予防に有用であるため、さらに優れたインスリン分泌促進剤の創製が切望されている。

課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、インスリン分泌促進作用を有する化合物について鋭意研究し、本発明の非芳香環縮合ピリミジン誘導体が優れたインスリン分泌促進作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0015] 即ち、本発明によれば、式(I)で示される縮合ピリミジン誘導体若しくはその製薬学的に許容される塩、並びにこれらの化合物を有効成分とする医薬組成物、及び1型糖尿病、2型糖尿病、及び／又はインスリン抵抗性疾患の治療剤である医薬組成物が提供される。

[化1]



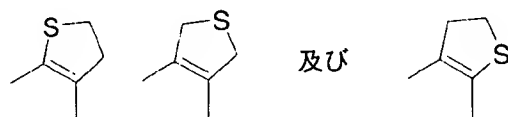
[式中の記号は、以下の意味を示す。]

A:

群X¹、群X²、群X³及び群X⁴からなる群より選択される環。なお、この環を構成する炭素原子は、低級アルキル、-O-低級アルキル、ハロゲン、カルボキシル、-CO₂-低級アルキル及びカルバモイルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されているもよい。また、この環を構成する硫黄原子は、酸化されているもよい。

群X¹:

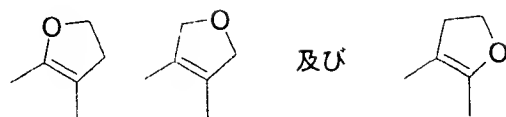
[化2]



からなる群。

群X²:

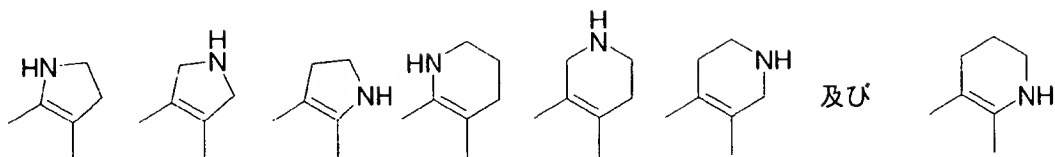
[化3]



からなる群。

群X³:

[化4]



からなる群。

群X⁴:

[化5]



からなる群。

-R¹:

以下の(1)乃至(3)から選択される基。

(1)少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニル。なお、このフェニルはさらに置換基を有していてもよい。

(2)それぞれ置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル。

(3)ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、又は少な

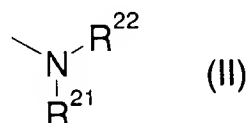
くとも1つのハロゲンで置換されているフリル。なお、これらの環は、1つ以上の同一又は異なるハロゲンで置換されていてもよい。また、これらの環は、式(I)におけるピリミジン環の2位と、これらの環を構成する炭素原子で結合している。

但し、Aが群 X^4 から選択される環である場合、 $-R^1$ は少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルを示す。

$-R^2$:

式(II)で示される基、又は置換されていてもよい環状アミノ。

[化6]



[式中の記号は以下の意味を示す。]

$-R^{21}$ 、 $-R^{22}$:

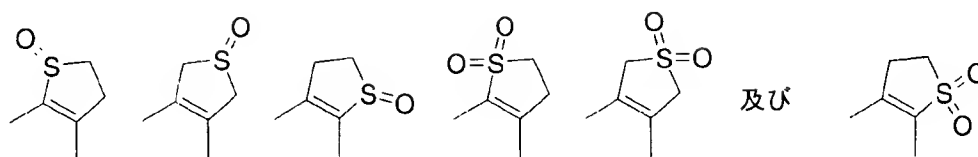
同一又は異なって、 $-H$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環又は $-O$ -低級アルキル。なお、これらの基はそれぞれ置換されていてもよい。]

但し、Aが群 X^2 若しくは群 X^3 から選択される環である場合、 $-R^2$ は置換されていてもよい環状アミノを示す。

但し、2-(2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、及び2-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジンを除く。]

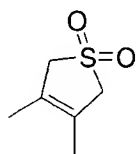
[0016] なお、式(I)におけるAとして、好ましくは群 X^1 から選択される環であり;より好ましくは環を構成する硫黄原子が酸化されている群 X^1 から選択される環である。環を構成する硫黄原子が酸化されている群 X^1 から選択される環としては、具体的には以下の環を挙げることができる。

[化7]



さらに好ましくは、以下に示される環である。

[化8]



また、式(I)における R^1 として、好ましくは少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニルであり;より好ましくは少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルである。また、式(I)における R^1 の別の態様として、好ましくはそれぞれ置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルであり;より好ましくはそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、又はシクロペンチルであり;さらに好ましくはシクロブチル、又はシクロペンチルである。

また、式(I)における R^2 として、好ましくは置換されていてもよい環状アミノであり;より好ましくは置換されていてもよいピペラジン、若しくは置換されていてもよいピペリジンであり;さらに好ましくは置換されていてもよいピペリジンである。

[0017] なお、式(I)で示される縮合ピリミジン誘導体として、好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)である化合物であり;より好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)であり、 R^1 が少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニルである化合物であり;さらに好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)であり、 R^1 が少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルである化合物であり;特に好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)であり、 R^1 が少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルであり、 R^2 が置換されていてもよい環状アミノである化合物であり;最も好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)であり、 R^1 が少な

くとも3つのハロゲンで置換されたフェニルであり、 R^2 が置換されていてもよいピペラジン若しくは置換されていてもよいピペリジンである化合物である。

また、式(I)で示される縮合ピリミジン誘導体の別の態様として、好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)である化合物であり;より好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)であり、 R^1 がそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、又はシクロペンチルである化合物であり;さらに好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)であり、 R^1 がそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、又はシクロペンチルである化合物であり;特に好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)であり、 R^1 がそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、又はシクロペンチルであり、 R^2 が置換されていてもよい環状アミノである化合物であり;最も好ましくはAが群 X^1 から選択される環(環を構成する硫黄原子は、酸化されていてもよい。)であり、 R^1 がそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、又はシクロペンチルであり、 R^2 が置換されていてもよいピペラジン若しくは置換されていてもよいピペリジンである化合物である。

[0018] 式(I)で示される縮合ピリミジン誘導体として、特に好ましい化合物は、

3-{4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}プロパンアミド、
 1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-オール、
 N-([1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]メチル)-2-ヒドロキシアセタミド、
 3-{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}プロパンアミド、
 3-([1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アミノ)プロパン-1-オール、
 3-([1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アミノ)プロピオン酸、

4-[1-(2-シクロペンチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酪酸、
4-[1-(2-シクロブチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酪酸、及び、
4-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酪酸、
並びに、これらの製薬学的に許容される塩である。

発明の効果

[0019] 本発明化合物は優れたインスリン分泌促進作用、及び血糖上昇抑制作用を有する。従って、式(I)で示される本発明化合物は該作用に基づき、1型糖尿病、2型糖尿病、及び／又はインスリン抵抗性疾患の治療及び／又は予防に有効である。

本発明化合物の薬理作用は、以下の試験例により確認された。

[0020] (1) インスリン分泌促進作用測定試験

本試験において、マウス膵β細胞株であるMIN6B1細胞を用いた被験化合物のインスリン分泌促進作用を、市販されているインスリン分泌促進作用を有するグリベンクラミドを対照化合物として検討した。以下に試験方法を示す。

48穴プレートに 1×10^5 個 / 穴 (0.25 ml) になるようにMIN6B1細胞を蒔いた(培地は25 mMグルコース入りのDMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) にFCS(ウシ胎児血清)を10%になるように加えたものを用いた)。2日後に培地をアスピレーターで除き、37 °Cに温めた2.8 mMグルコースを含むKRB-HEPES緩衝液(Krebs-Ringer-bicarbonate-N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸; 130 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM KH_2PO_4 , 1.2 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.25 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2.5 mM NaHCO_3 , 0.5% BSA, 10 mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(pH 7.4)) 0.2 mlで四度洗い、再度、同緩衝液0.2 mlを入れて30分乃至60分間、37 °Cでインキュベートした。上記緩衝液をアスピレーターで除き、16.8 mMグルコースを含むKRB-HEPESに被験化合物を各々10 μM添加したものを、各穴に0.25 mlずつ加え、22分間37 °Cでインキュベートした。上記サンプルを分取し、25～51倍に希釈した後、インスリン濃度測定キット(Rat Insulin [125I] Biotrak Assay System with M

agnetic Separation;アマシャム・バイオサイエンス社製)を用いてインスリン濃度を測定した。被験化合物は100% DMSOに溶解し、終濃度0.1%で添加した。活性はDMSOを100%としたときの相対比で表した。その結果を表1に示す。

[0021] [表1]

被験化合物	インスリン分泌促進作用 / %
実施例1	355
実施例112	242
実施例168	418
実施例269	212
実施例272	322
実施例283	375
実施例287	208
実施例288	253
実施例291	269
実施例331	308
実施例407	325
グリベンクラミド	122

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、市販されているインスリン分泌促進剤であるグリベンクラミドと比較して、強いインスリン分泌促進作用を示した。

[0022] (2) 正常マウス経口糖負荷試験

本試験において、正常マウスを用いた被験化合物の糖負荷後の血糖上昇抑制作用を、市販されている経口血糖上昇抑制作用を有するナテグリニドを対照化合物として検討した。以下に試験方法を示す。

1週間予備飼育したICRマウス(雄、6週齢)を18～20時間絶食し、被験動物として用いた。被験化合物は0.5%メチルセルロースに溶解させ、グルコース負荷前に3 mg/kg (ナテグリニドは10 mg/kg)経口投与した。なお、被験化合物の投与タイミングは、それぞれの被験化合物の最適なタイミングを採ることとし、本発明化合物についてはグルコース負荷10分前、対照化合物であるナテグリニドについてはグルコース負荷30分前とした。グルコース負荷後30分時の対照群に対する血糖低下率(%)を測定した。

その結果を表2に示す。

[0023] [表2]

被験化合物	血糖低下率 / %
実施例50	37
実施例460	30
実施例442	36
ナテグリニド	26

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、市販されている経口血糖低下剤であるナテグリニドと比較して、より低い投与量であるにもかかわらず、糖負荷後の血糖上昇に対してより強い抑制作用を示した。

発明を実施するための最良の形態

[0024] 本発明化合物をさらに説明すると、以下の通りである。

本明細書中、「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル」とは、直鎖状又は分枝状の C_1-C_6 アルキルを意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、好ましくは C_1-C_3 アルキルである、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。「低級アルケニル」とは、直鎖状又は分枝状の C_2-C_6 アルケニルであり、具体的には例えば、ビニル、アリル、ブテニル等を挙げることができる。「低級アルキニル」とは、直鎖状又は分枝状の C_2-C_6 アルキニルであり、具体的には例えば、プロパルギル等を挙げることができる。「低級アルキリデン」とは、直鎖状又は分枝状の C_1-C_6 アルキリデンであり、具体的には例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等を挙げることができる。

「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ若しくはヨードであり、好ましくはフルオロ、クロロ若しくはブロモである。

[0025] 「環状アミノ」とは、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1つ以上有していてもよい環員数3乃至8の非芳香族環状アミンの1価基を意味し、少なくとも1つ有する窒素原子が結合

手を有する基を示す。なお、当該環状アミノの環上の硫黄原子は酸化されていてもよい。具体的には例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、オキサゼパン、チオモルホリン、チアゼパン等の1価基を挙げることができる。なお、これらの環は、ジヒドロピロール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロアゼピン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、ジヒドロオキサジン、チアゾリジン、ジヒドロチアジン等のごとく、環の一部に不飽和結合を有していてもよい。また、これらの環は、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン等のごとく、シクロアルキルと縮合していてもよい。また、これらの環は、インドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン等のごとく、フェニルと縮合していてもよい。また、これらの環は、オクタヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン、オクタヒドロ[1,2-a]ピラジン等のごとく、他の環状アミノと縮合していてもよい。また、これらの環は、2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-b-カルボリン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン等のごとく、芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい。また、これらの環は、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、2,4-ジオキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン等のごとく、非芳香族ヘテロ環とスピロ縮合していてもよい。また、これらの環は、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等のごとく、架橋環状アミノであってもよい。

[0026] 「シクロアルキル」とは、環員数3乃至8の炭素環を意味し、これらは部分的に不飽和結合を有していてもよい。具体的には例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロブテニル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニル等が挙げられる。また、これらの環はフェニルと縮合していてもよい。

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なる1つ以上のヘテロ原子を含む環員数5乃至6の芳香族ヘテロ環の1価基を意味する。具体的には例えば、ピロール、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、フラン、チオフエン、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール等の1価基を挙げることがで

きる。なお、これらの環はインドール、インダゾール、キノリン等のごとくフェニル環と縮合していてもよく、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロピリジン、インドリン等のごとく部分的に水素化されていてもよい。

「非芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び酸化されていてもよい硫黄からなる群より選択される同一又は異なる1つ以上のヘテロ原子を含む環員数5乃至6の飽和ヘテロ環の1価基を意味する。具体的には例えば、上記環状アミノの他、上記環状アミノの窒素原子以外の原子が結合手を有する1価基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフラン、テトラヒドロチオピラン、ジオキソラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン等の1価基を挙げることができ、これらの環は、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、キヌクリジンのごとく、架橋されていてもよい。

また、「架橋環状アミノ」とは、上記環状アミノの環を構成する隣接しない2つの炭素原子がメチレン、エチレン若しくはトリメチレンで架橋されている環の1価基を意味する。

- [0027] 本明細書において「置換されていてもよい」「置換されている」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよい。また、これらの置換基は各々の基に1つ以上存在していてもよい。
- [0028] R^1 の「少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニル。なお、このフェニルは、さらに置換基を有していてもよい。」における「少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニル」、及び、 R^1 の「それぞれ置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル」、 R^2 の「置換されていてもよい環状アミノ」、 R^{21} 及び R^{22} の置換されていてもよい「シクロアルキル、フェニル、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環」において許容される置換基としては、以下の(a)乃至(h)に示される基が挙げられる。なお、「 R^Z 」とは、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{OCO}-$ 低級アルキル、カルボキシル、 $-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、フェニル、芳香族ヘテロ環、シクロアルキル、非芳香族ヘテロ環、及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す。

- (a) ハロゲン;
- (b) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^Z$ 、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{OCO}-\text{R}^Z$ 、 $-\text{OCONH}-\text{R}^Z$ 、オキソ(=O);
- (c) $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^Z$ 、 $-\text{S}$ -フェニル、 $-\text{S}$ -芳香族ヘテロ環、 $-\text{SO}-\text{R}^Z$ 、 $-\text{SO}$ -フェニル、 $-\text{SO}$ -芳香族ヘテロ環、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^Z$ 、 $-\text{SO}_2$ -フェニル(このフェニルは、低級アルキルで置換されていてもよい)、 $-\text{SO}_2$ -芳香族ヘテロ環(この芳香族ヘテロ環は、低級アルキルで置換されていてもよい)、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいスルファモイル;
- (d) 1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいアミノ、 $-\text{NHCO}-\text{R}^Z$ 、 $-\text{NHCO}$ -フェニル、 $-\text{NHCO}_2-\text{R}^Z$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONH}-\text{R}^Z$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{R}^Z$ 、 $-\text{NHSO}_2$ -フェニル(このフェニルは、低級アルキルで置換されていてもよい)、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、ニトロ;
- (e) $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^Z$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^Z$ 、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいカルバモイル、 $-\text{CO}$ -環状アミノ(この環状アミノは、 $-\text{OH}$ 若しくはオキソで置換されていてもよい)、 $-\text{COCO}-\text{R}^Z$ 、シアノ;
- (f) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -低級アルキル、オキソ、 $-\text{S}$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、環状アミノ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン及び R^Z からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル若しくはシクロアルキル;
- (g) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -低級アルキル、オキソ、 $-\text{S}$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、環状アミノ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン及び R^Z からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環;
- (h) 上記(a)乃至(g)に示される置換基より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル若しくは低級アルキリデン。

また、 R^{21} 及び R^{22} の置換されていてもよい「低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-\text{O}$ -低級アルキル」において許容される置換基としては、上記(a)乃至(g)に示される基が挙げられる。

[0029] 式(I)で示される本発明化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性

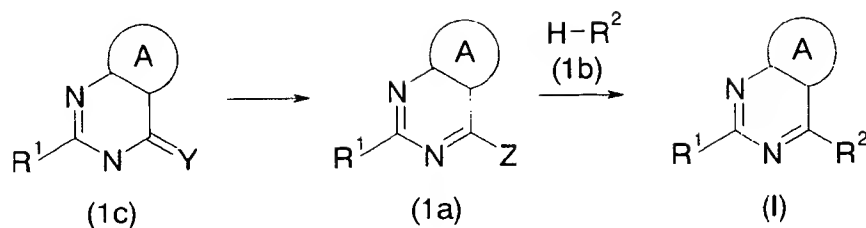
体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物の本発明に包含される。

[0030] また、本発明化合物は塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との付加塩や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基との付加塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との付加塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明には、生体内において代謝されて式(I)で示される化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

[0031] 本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製造法を例示する。また、後述する参考例及び実施例の記載に従って、若しくは準じて製造することもできる。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体段階で適当な保護基、即ち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが、製造技術上効果的な場合がある。しかる後、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては水酸基やカルボキシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては、例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の基を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適

宜用いることができる。

[0032] [化9]



(式中、環A、 R^1 及び R^2 は前述の意味を、YはO又はSを、Zは脱離基を示す。以下同様。)

本製法は式(1a)で示される脱離基を有する芳香環縮合ピリミジン誘導体に対し、式(1b)で示されるアミン誘導体を作用させ、一般式(I)で示される本発明化合物を製造する方法である。

化合物(1a)におけるZで示される脱離基としては、反応条件下において化合物(1b)のアミノ基の水素原子と共にHZの形で脱離しうる基を意味し、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲノメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

[0033] 化合物(1a)と化合物(1b)との反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；エーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジグリム等のエーテル類；メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、2-プロパノール(iPrOH)等のアルコール類；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルア

ミン等の三級アミン等が挙げられるが、化合物(1b)の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約20℃～約180℃、好ましくは約60℃～約130℃である。

[0034] 化合物(1a)は、例えば式(1c)で示されるピリミジノン又はピリミジンチオン誘導体を常法に従って、ハロゲン化またはスルホニル化することにより合成することができる。

本反応におけるハロゲン化は、例えば化合物(1c)とオキシ塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化剤とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えばYが酸素原子である場合の化合物(1c)とメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のスルホニル化剤とを反応させることにより行われる。

[0035] 化合物(1c)は公知の方法、例えばJ. Am. Chem. Soc., 74, 842, (1952)、Chem. Ber., 95, 937, (1962)、若しくはJ. Org. Chem., 29, 2887, (1964)に記載の方法又はこれらに準じた方法により合成することができる。また、化合物(1b)は市販されているか、あるいは公知の方法により合成することができる。

また、いくつかの本発明化合物は、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法に基づいて製造された本発明化合物に対し、さらに公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用しうる工程に付して製造することもできる。

[0036] このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は公知の方法により造塩処理を施しその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合は光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩を再結晶する分別結晶化や、カラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。また、光学活性な化合物は、適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0037] 本発明の医薬は、本発明化合物の1種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投

与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であつてもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

[0038] 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール(EtOH)を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

[0039] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001～50 mg/kg、好ましくは約0.001～10 mg/kgが適当で、さらに好ましくは0.01～1 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約0.0001～1 mg/kg、好ましくは約0.001～0.1 mg/kgが適当で、1日1回

乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

実施例

[0040] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

[0041] 参考例1

4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゾニトリルのクロロホルム-EtOH溶液に塩化水素ガスを通して飽和させ、室温で16時間攪拌し、これを濃縮して得られたイミデート体と炭酸アンモニウム、EtOHの混合物を室温で3日間攪拌することにより、4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゼンカルボキサミジンを得た。

[0042] 参考例1と同様にして、以下の表3に示す化合物を製造した。なお、表中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

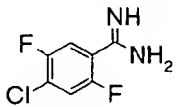
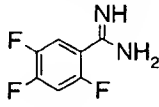
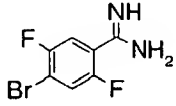
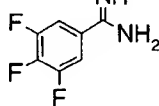
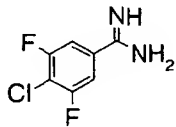
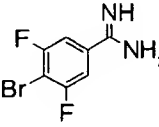
Rf: 参考例番号。

Data: 物理学的データ (MS: FAB-MS(M+H)⁺、MM: FAB-MS(M)⁺、MN: FAB-MS(M-H)⁻、ME: ES-MS(M+H)⁺、MF: ES-MS(M)⁺、MG: ES-MS(M)⁻、MH: ES-MS(M-H)⁻、MI: EI-MS(M+H)⁺、MJ: EI-MS(M)⁺、MA: APCI-MS(M+H)⁺)。

Structure: 化学構造式。

R、R¹、R²: 一般式中の置換基 (Me: メチル、Et: エチル、cPen: シクロペンチル、cHex: シクロヘキシル、pyrr: ピロリジン-1-イル、pipe: ピペリジン-1-イル、hPy: 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル、azep: アゼパン-1-イル、pipa: ピペラジン-1-イル、mor: モルホリン-4-イル、hpipe: ホモピペラジン-1-イル、fur: フリル、Py: ピリジル、Pyox: 1-オキシドピリジル、tmor: チオモルホリン-4-イル、Ph: フェニル、Ms: メタンスルホニル、Boc: tert-ブチルオキシカルボニル、Ac: アセチル、di: ジ、tri: トリ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば4-(4-Py)-pipaは、4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イルを示す。)

[0043] [表3]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
1		MS:191	1-1		ME:175
1-2		MJ:234,236	1-3		176 [ES-MS(M+2H) ⁺]
1-4		MS:191	1-5		MS:235

[0044] 参考例2

2-クロロイソニコチノニトリル、トリメチルアルミニウム(1.01 Mヘキサン溶液)、塩化アンモニウム、トルエンの混合物を加熱還流で14時間攪拌することにより、2-クロロピリジン-4-カルボキサミジンを得た。

ME: 156

[0045] 参考例3

2,5-ジクロロチオフエン-3-カルボン酸メチル、トリメチルアルミニウム(1.01 Mヘキサン溶液)、塩化アンモニウム、トルエンの混合物を加熱還流で三日間攪拌することにより、2,5-ジクロロチオフエン-3-カルボキサミジンを得た。

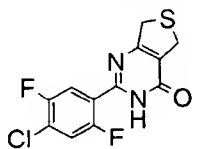
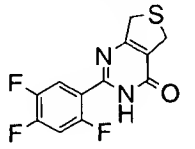
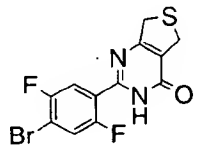
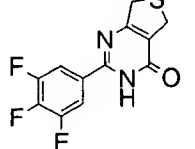
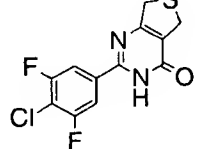
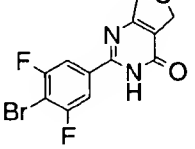
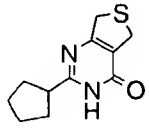
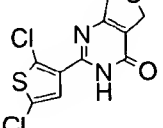
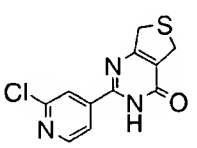
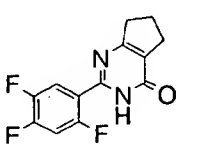
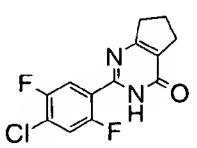
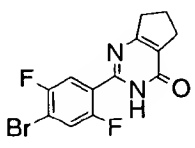
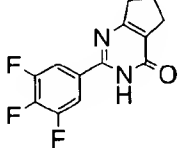
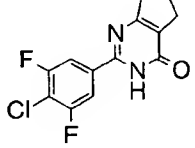
MF:196

[0046] 参考例4

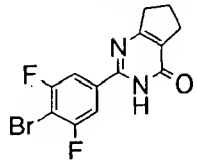
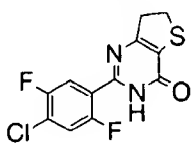
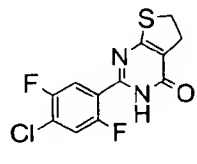
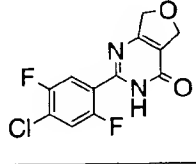
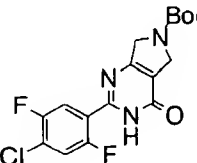
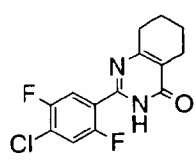
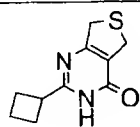
4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゼンカルボキサミジン、4-オキソテトラヒドロチオフエン-3-カルボン酸エチル、ナトリウムメトキド、MeOHの混合物を室温で19時間攪拌し、次いで60 °Cで5時間攪拌することにより、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

[0047] 参考例4と同様にして、以下の表4～表5に示す化合物を製造した。

[0048] [表4]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
4		MS:301	4-1		ME:285
4-2		MF:346	4-3		MS:285
4-4		MS:301	4-5		MN:343
4-6		ME:223	4-7		MG:304
4-8		MH:264	4-9		ME:267
4-10		ME:283	4-11		ME:327
4-12		ME:267	4-13		MS:283

[0049] [表5]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
4-14		MS:327	4-15		MS:301
4-16			4-17		ME:285
4-18		MS:384	4-19		
4-20					

[0050] 参考例5

tert-ブチル 2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキシレート、クロロホルム、MeOHの混合物に4M塩酸(HCl)-酢酸エチル(EtOAc)溶液を加え、室温で5時間攪拌することで、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン塩酸塩を得た。

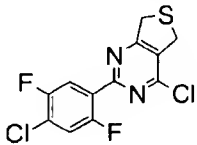
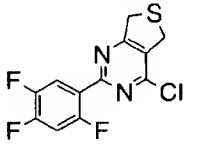
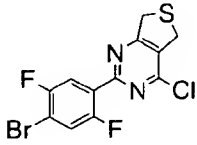
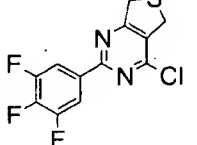
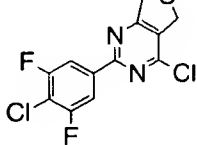
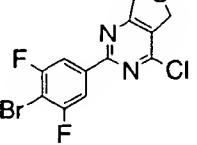
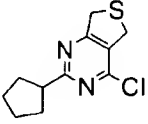
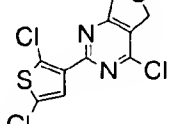
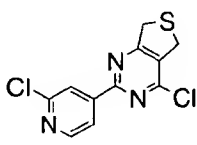
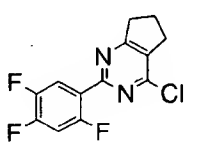
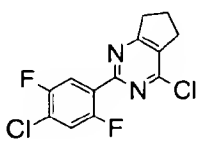
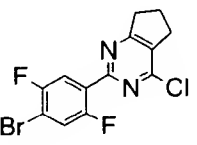
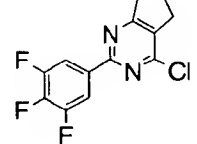
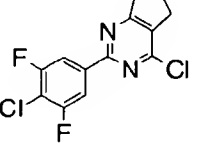
MS:284

[0051] 参考例6

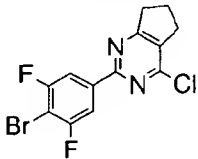
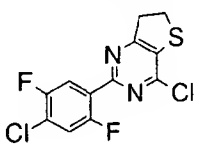
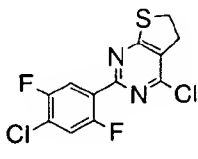
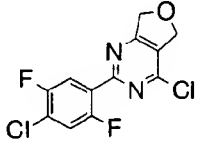
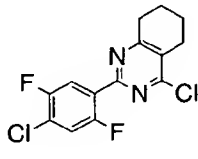
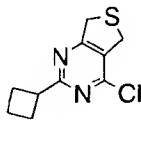
2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4(1H)-オンとオキシ塩化リンの混合物を90℃で4時間攪拌することにより、4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジンを得た。

[0052] 参考例6と同様にして、以下の表6～表7に示す化合物を製造した。

[0053] [表6]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
6		MS:319	6-1		MA:303
6-2		MA:364	6-3		MS:303
6-4		MS:319	6-5		MI:364
6-6		ME:241	6-7		MS:323
6-8		MS:284	6-9		ME:285
6-10		ME:301	6-11		ME:345
6-12		ME:285	6-13		MS:301

[0054] [表7]

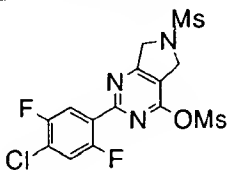
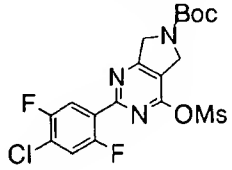
Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
6-14		MS:347	6-15		ME:319
6-16		MS:319	6-17		MS:303
6-18			6-19		

[0055] 参考例7

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン 塩酸塩、トリエチルアミン、及びメタンスルホニルクロライドの塩化メチレン溶液を室温で3時間攪拌することで、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルメタンスルホネートを得た。

[0056] 参考例7と同様にして、以下の表8に示す化合物を製造した。

[0057] [表8]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
7		MS:440	7-1		MS:462

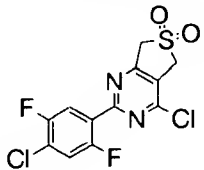
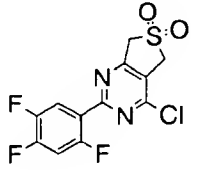
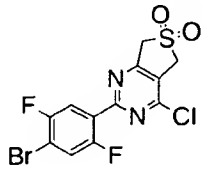
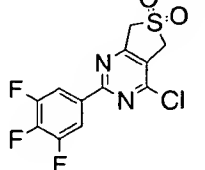
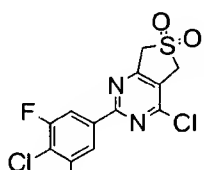
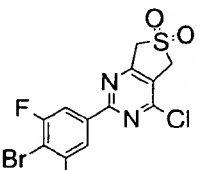
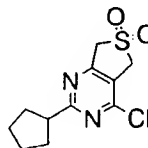
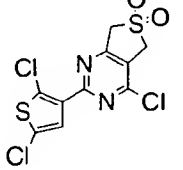
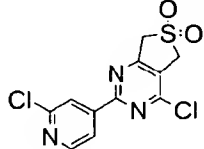
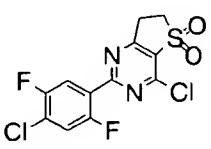
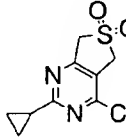
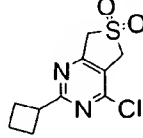
[0058] 参考例8

4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン、m-クロロ過安息香酸、クロロホルムの混合物を室温で1時間攪拌することにより、4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-6,6

-ジオキンドを得た。

[0059] 参考例8と同様にして、以下の表9に示す化合物を製造した。

[0060] [表9]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
8		MS:351	8-1		MS:335
8-2		MM:396	8-3		MS:335
8-4		MS:351	8-5		MS:397
8-6		ME:273	8-7		MG:354
8-8		MH:314	8-9		ME:351
8-10		MS:245	8-11		MJ:258

[0061] 参考例9

1-ベンジル-4-メチレンアゼパン 塩酸塩とTHF-水の混合物に、N-メチルモルホリン-N-オキンドと四酸化オスミウムのtert-ブタノール溶液を加え、室温で24時間攪拌

し、次いで4M HCl-EtOAc溶液で処理し、1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)アゼパン-4-オール 塩酸塩を得た。得られた1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)アゼパン-4-オール 塩酸塩のEtOH溶液に10%パラジウム担持活性炭素を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌し、4-(ヒドロキシメチル)アゼパン-4-オール 塩酸塩を得た。

MS:146

[0062] 参考例10

ジエトキシホスホリル酢酸エチルのTHF溶液に氷冷下、水素化ナトリウムと1-ベンジルアゼパン-3-オンを加え、室温で2時間攪拌して(1-ベンジルアゼパン-3-イリデン)酢酸エチルの立体異性体混合物を得た。得られた(1-ベンジルアゼパン-3-イリデン)酢酸エチルの立体異性体混合物を4M HCl-EtOAc溶液で処理した後、EtOHと10%パラジウム担持活性炭素を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌し、アゼパン-3-イル酢酸エチル 塩酸塩を得た。

MS:186

[0063] 参考例11

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オール、水素化ナトリウム、DMFの混合物を室温で5時間攪拌し、次いで2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミンを加え、さらに室温で30時間攪拌し、2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-N,N-ジメチルエチルアミンを得た。得られた2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-N,N-ジメチルエチルアミンと4M HCl-ジオキサン溶液の混合物を、室温で7時間攪拌し、N,N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチルアミン 二塩酸塩を得た。

MS:273

[0064] 参考例12

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オール、トリエチルアミン、ベンゼンスルホンクロリド、及び塩化メチレンの混合物を、室温で2日間攪拌し、1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルベンゼンスルホナートを得た。得られた1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルベンゼンスルホナート、マロン酸ジエチル、20%ナトリウムエトキシド-EtOH溶液、及びEtOHの混合物を加熱還流下22時間攪拌し、[1-(tert-ブ

トキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]マロン酸ジエチルを得た。得られた[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]マロン酸ジエチル、水素化ホウ素リチウム、トルエン、及びTHFの混合物を、60 °Cで18時間攪拌し、2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロパン-1,3-ジオールを得た。得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロパン-1,3-ジオール、4M HCl-ジオキサン溶液、及びMeOHの混合物を、室温で1時間攪拌し、2-ピペリジン-4-イルプロパン-1,3-ジオール 塩酸塩を得た。

MS:160

[0065] 参考例13

(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4,4-ジイル)ジメタノール、4M HCl-ジオキサン溶液、及びMeOHの混合物を室温で2時間攪拌し、ピペリジン-4,4-ジイルジメタノール 塩酸塩を得た。

MS:146

[0066] 参考例14

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-オール、及び4M HCl-ジオキサン溶液の混合物を、室温で3.5時間攪拌し、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-オール 塩酸塩を得た。

MS:160

[0067] 参考例15

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン、及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールの混合物を、加熱還流下6時間攪拌し、1-tert-ブトキシカルボニル-3-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピペリジン-4-オンを得た。得られた1-tert-ブトキシカルボニル-3-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピペリジン-4-オン、2-ヒドラジノエタノール、及びMeOHの混合物を、加熱還流下2時間攪拌し、2-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル)エタノールと2-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)エタノールの混合物を得た。得られた混合物、4M HCl-EtOAc溶液、及びEtOHの混合物を、室温で2時間攪拌し、2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル)エタノール 二

塩酸塩と2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)エタノール 二塩酸塩の混合物を得た。

ME:168

[0068] 参考例16

(2E)-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イリデン)酢酸エチル、クロロギ酸1-クロロエチル、及び1,2-ジクロロエタンの混合物を、加熱還流下30分間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣をEtOHに溶解し、加熱還流下10分間攪拌し、(2E)-(3-メチルピペリジン-4-イリデン)酢酸エチルを得た。

MS:184

[0069] 参考例17

1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン、3-ヒドロキシプロピオン酸、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDCI)、及びDMFの混合物を、室温で24時間攪拌し、3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロパン-1-オールを得た。得られた3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロパン-1-オール、4M HCl-ジオキサン溶液、及びMeOHの混合物を、室温で16時間攪拌し、3-オキソ-3-ピペラジン-1-イルプロパン-1-オール 塩酸塩を得た。

MS:159

[0070] 参考例18

N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)エチレンジアミン、2-クロロエタンスルホニルクロライド、トリエチルアミン、塩化メチレンの混合物を0℃で3時間攪拌し、N-(2-[(2-クロロエチル)スルホニル]アミノエチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを得た。これを、アセトニトリルに溶解し、炭酸セシウム、テトラブチルアンモニウムヨードを加え、80℃で21時間攪拌することにより5-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-1,2,5-チアジアゼパン 1,1-ジオキンドを得た。これをアセトニトリルに溶解し、4-メチルベンゼンチオール、炭酸カリウムを加え、50℃で21時間攪拌し、1,2,5-チアジアゼパン 1,1-ジオキンドを得た。

[0071] 参考例19

N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)エチレンジアミン、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸、EDCI、HOBt、塩化メチレン、DMFの混合物を室温で4時間攪拌し、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-N-(2-[[2-ニトロフェニル]スルホニル]アミノ)エチル)プロパンアミドを得た。これとトリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシラートのトルエン溶液、THFの混合物を0℃で15時間攪拌し、6,6-ジメチル-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]-1,4-ジアゼパン-5-オンを得た。このものと、4-メチルベンゼンチオール、炭酸カリウム、アセトニトリルの混合物を室温で3時間攪拌し、6,6-ジメチル-1,4-ジアゼパン-5-オンを得た。

[0072] 実施例1

4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン 6,6-ジオキシド 410 mg、(R)-3-メチルピペリジン (R)-マンデル酸塩 323 mg、ジイソプロピルエチルアミン 0.60 ml、アセトニトリル 10 mlの混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物に水 20 mlを加え、EtOAc 20 mlで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc）にて精製し固体 0.40 gを得た。この固体にEtOH 4 ml、EtOAc 8 mlと4M HCl-EtOAc溶液 0.5 mlを順次加え、室温下攪拌した。溶媒を減圧留去後得られた残渣にEtOAc 4 mlを加え析出した白色固体をろ取し、(R)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-(3-メチルピペリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-6,6-ジオキシド 塩酸塩 188 mgを得た。

[0073] 実施例2

4-{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸エチル 37.04 g、1M水酸化ナトリウム水溶液 160 ml、THF-EtOH(1:1) 400 mlの混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸水溶液 160 ml、水 700 mlを加え、クロロホルムで2回抽出した。得られた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた固体をTHF 300 mlに溶解し、4M HCl-EtOAc溶液 50 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を水-アセトニトリルから再結晶することにより、4-{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}ブタ

ン酸 塩酸塩25.35 gを得た。

[0074] 実施例3

{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキソ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イリデン}酢酸エチル390 mg、6M塩酸水溶液10 ml、THF 10 mlの混合物を90 °Cで5.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後析出した固体を水-アセトニトリルから再結晶を行うことにより1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキソ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イリデン}酢酸 塩酸塩126 mgを得た。

[0075] 実施例4

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン503 mg、MeOH 2 ml、4M HCl-ジオキサン溶液6 mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液15 ml、ジエチルエーテル2 mlを加えたのち析出物を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥した。得られた固体をMeOH 5 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加えた後、減圧下溶媒を除去した。得られた残渣をEtOH-EtOAcで洗浄後、減圧下乾燥することにより、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ピペラジン-1-イル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン 二塩酸塩423 mgを得た。

[0076] 実施例5

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン 二塩酸塩350 mg、ヒドロキシ酢酸72 mg、トリエチルアミン0.22 ml、HOBt 128 mg、EDCI 182 mg、DMF 10 mlの混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物に水100 mlを加え、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾燥した。得られた固体をTHF 15 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、アセトニトリル-エーテルにて再結晶することにより、2-{4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソエタノール 塩酸塩315 mgを得た。

[0077] 実施例6

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,

4-d]ピリミジン 二塩酸塩364 mg、ジイソプロピルエチルアミン0.71 ml、DMF 10 mlの混合物に、メタンスルホニルクロリド0.08 mlを加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に水100 mlを加え、析出物を濾取し水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾燥し微褐色固体329 mgを得た。このものをTHF 15 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をアセトニトリル-水-エーテルにて再結晶することにより、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン 塩酸塩314 mgを得た。

[0078] 実施例7

[1-(2-シクロペンチル-6,6-ジオキソ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酢酸246 mg、炭酸アンモニウム75 mg、HOBt 0.11 g、EDCI 0.16 g、DMF 6 mlの混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧留去して残渣に水を加え、EtOAcで抽出した。得られた有機相を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、泡状物を得た。このものをTHFに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え減圧下濃縮した後、残渣をエーテルで洗浄することにより、[1-(2-シクロペンチル-6,6-ジオキソ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]アセタミド 塩酸塩184 mgを得た。

[0079] 実施例8

1-[6,6-ジオキシド-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン500 mg、DMSO 5 mlの混合物にナトリウムチオメトキシド89 mgを加え、室温で1時間攪拌した。その後、ナトリウムチオメトキシド21 mgを加え、室温で30分間攪拌した。混合物に水50 mlを加え、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥した。別途、濾液を酢酸エチルとTHFの混合溶媒にて抽出し、得られた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、先の固体と混合した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、1-[2-[2,5-ジフルオロ-4-(メチルチオ)フェニル]-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン352 mgを得た。

[0080] 実施例9

1-[6,6-ジオキシド-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン 300 mg、DMSO 6 mlの混合物に、シアン化カリウム 95 mgと18-クラウン-6-エーテル 383 mgを加え、室温で1時間攪拌後、80 °Cにて1.5時間攪拌した。混合物に水 30 mlを加え、酢酸エチルとTHFの混合溶媒にて抽出した。得られた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、固体 49 mgを得た。得られた固体をアセトニトリル-ジエチルエーテルにて洗浄することにより4-[6,6-ジオキシド-4-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-2,5-ジフルオロベンゾニトリル 39 mgを得た。

[0081] 実施例10

3-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]プロピオン酸エチル 547 mg、THF 5 ml、エタノール 5 mlの混合物に、氷冷下水素化ホウ素リチウム 59 mgを加え、室温で18時間攪拌後、60 °Cにて3日間攪拌した。氷冷下混合物に1M塩酸 20 mlを滴下して加え、室温で10分間攪拌後、1M水酸化ナトリウム水溶液 50 mlを加えた。析出物を濾取し、水にて洗浄後、減圧下乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、固体 280 mgを得た。このものをTHFに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え減圧下濃縮した後、残渣をアセトニトリル-ジエチルエーテルにて再結晶することにより、3-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オール 塩酸塩 256 mgを得た。

[0082] 実施例11

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-オン 400 mg、塩化メチレン 10 ml、アミノエタノール 65 μ l、酢酸 2滴の混合物を室温で1時間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 617 mgを加え、室温で3時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムとTHFの混合溶媒にて抽出した。得られた有機相を飽和塩化ナトリウ

ム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をTHF-MeOHに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え減圧下濃縮した後、残渣をEtOH-アセトニトリルにて再結晶することにより、2-([1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アミノ)エタノール 二塩酸塩426 mgを得た。

[0083] 実施例12

8-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン 二塩酸塩200 mg、アセトニトリル 10 mlの混合物に、炭酸カリウム263 mg、ヨウ化カリウム6 mg、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン89 μ lを加え、60 °Cで3日間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機相を10%クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製することにより、固体199 mgを得た。このものに4M HCl-ジオキサン溶液5 mlとメタノール 2 mlを加え、室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後、残渣をEtOH-アセトニトリル-ジエチルエーテルにて再結晶することにより、2-{8-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル}エタノール 二塩酸塩169 mgを得た。

[0084] 実施例13

(2Z)-3-{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}アクリル酸200 mg、THF 5 ml、4-メチルモルホリン47 μ lの混合物に、-10~-15 °Cにてクロロギ酸イソブチル56 μ lのTHF 1 ml溶液を滴下して加え、その温度で50分間攪拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム 25 mgを加え、室温で30分間攪拌した。混合物にエタノール3 mlを加え、室温で30分間攪拌後、水と1M塩酸水溶液を加え、15分間攪拌した。混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え液性をアルカリ性に調整後、EtOAcにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、固体108 mgを得た。このものをTHFに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え減圧下濃縮した後、残渣をアセトニトリル-ジエチルエーテルにて再結晶することにより、(2Z)-3-{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}プロパ-2-エン-1-オール 塩酸塩62 mgを得た。

[0085] 実施例14

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-(2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン 6,6-ジオキンド264 mg、四酸化オスミウム(2.5 wt % in tBuOH; 数滴)、N-メチルモルホリン N-オキサイド75 mg、THF 6 ml、水3 mlの混合物を室温で4.5時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、析出物を濾取し、水50 ml、EtOAc-ヘキサン(1:1) 50 mlで洗浄後、減圧下70 °Cで乾燥し無色固体244 mgを得た。これをTHFに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をEtOHで洗浄することにより、(4R,5S)-1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4,5-ジオール 塩酸塩264 mgを得た。

[0086] 実施例15

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン321 mg、5%硫酸水溶液10 mlの混合物を100 °Cで27時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にジオキサン10 ml、飽和重曹水10 ml、DIBOC 0.18 gを順次加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾過し、濾液を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、5%クエン酸水溶液、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣に4M HCl-ジオキサン溶液を加え攪拌した後、溶媒を減圧留去した。これに飽和重曹水を加え、クロロホルムで洗浄後、5%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をTHFに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え、析出した固体を濾取することにより無色固体のN-(2-アミノエチル)-N-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-β-アラニン 二塩酸塩92 mgを得た。

[0087] 実施例16

2-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アセタミド 2.20 g、オキシ塩化リン 20 mlの混合物を100 °Cで30分攪拌した。オキシ塩化リンを減圧留去し、残渣に飽和重曹水、酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取し、水、EtOAcで洗浄後、減圧下70 °Cで乾燥し微褐色固体1.69 gを得た。これをTHF、MeOHに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をアセトニトリルで洗浄することにより、無色固体の1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アセトニトリル 塩酸塩81 mgを得た。

[0088] 実施例17

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-オール571 mg、4-ニトロフェニルクロロホルマー0.30 g、ピリジン0.12 ml、塩化メチレン10 mlの混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニア水を加え、クロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、淡黄色固体の1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル 4-ニトロフェニル カーボナート 894 mgを得た。

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル 4-ニトロフェニル カーボナート300 mg、2-(メチルアミノ)エタノール43 mg、DMF 5 mlの混合物を室温で19.5時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物質をTHFに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体をアセトニトリル-エーテルから再結晶することにより無色固体の1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル (2-ヒドロキシエチル)メチルカーバマート 塩酸塩120 mgを得

た。

[0089] 実施例18

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-オン230 mg、エチル-4-アミノブチレート塩酸塩140 mg、酢酸0.1 ml、ジクロロエタン5 ml、DMF 5 mlの混合物を室温で1時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 353 mgを加え室温で19時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製しエチル 4-([1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アミノ)ブタノアート128 mg、1-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]ピロリジン-2-オン91 mgを得た。後者をEtOHから再結晶することにより無色固体の1-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]ピロリジン-2-オン65 mgを得た。

[0090] 実施例19

2-([1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アミノ)エタノール254 mg、NaOMe 103 mg、炭酸ジエチル 0.2 ml、MeOH 5 mlの混合物を70 °Cで46時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取し水で洗浄後、減圧下70 °Cで乾燥し固体193 mgを得た。得られた固体をTHF、MeOHに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、EtOH-アセトニトリル-エーテルにて再結晶することにより、淡黄色固体の3-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 塩酸塩172 mgを得た。

[0091] 実施例20

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ピペラジン-1-イル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン 6,6-ジオキシド 二塩酸塩208 mg、ジイソプロピルエチルアミン0.19 ml、

エチルイソシアナート0.1 ml、DMF 5 mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取し水で洗浄後、減圧下70 °Cで乾燥し無色固体193 mgを得た。得られた固体をTHFに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え、減圧下濃縮し固体を得た。この固体を、EtOH-アセトニトリルにて再結晶することにより、無色固体の4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-N-エチルピペラジン-1-カルボキサミド 塩酸塩159 mgを得た。

[0092] 実施例21

トランス-4-[[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノール180 mgを塩化メチレン5 mlに溶解し、DAST 0.11 mlを-78 °Cにて加え3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製し無色固体137 mgを得た。これをTHFに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液を加え減圧下濃縮した後、残渣をEtOHで洗浄することにより、無色固体の2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-N-シクロヘキサ-3-エン-1-イル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン 6,6-ジオキシド 塩酸塩83 mgを得た。

[0093] 実施例22

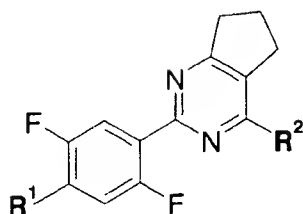
4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン 6,6-ジオキシド600 mg、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-オール塩酸塩367 mg、ジイソプロピルエチルアミン0.90 ml、アセトニトリル10 mlの混合物を70 °Cで12時間攪拌した。反応混合物に水20 mlを加え、クロロホルム 30 mlで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にEtOH 10 mlと4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを順次加え溶媒を減圧留去した後、EtOH及びEtOAcを加え加熱攪拌し、放冷後析出した固体を濾取した。この濾液にトリエチルアミンを加え溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し油状物120mgを得た。このものに

THF 10 mlと4M HCl-ジオキサン溶液0.5 mlを順次加え溶媒を減圧留去した。得られた残渣をTHFとジエチルエーテルから再結晶して、酢酸3-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキソ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリジン-4-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]プロピル 塩酸塩64mgを得た。

[0094] 上記の製造法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、以下の表10～表31に示す化合物を製造した。表には、これらの実施例化合物の構造と物理学的データを示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

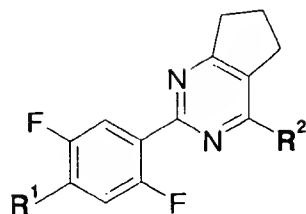
Ex: 実施例番号(Exの欄に数字のみが記載されている場合、その実施例番号の化合物が塩酸塩であることを示し、数字に続く斜線(/)及び「f」が記載されている場合、その実施例番号の化合物がフリー体であることを示す。)

[0095] [表10]



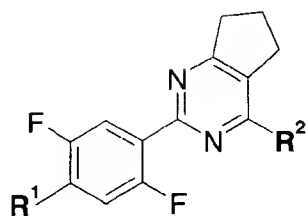
Ex	R ¹	R ²	Data
2	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:436
23	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:392
24/f	F	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
25	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:406
26/f	F	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
27	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:420
28/f	F	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	
29	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:392
30/f	F	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
31	F	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:406
32/f	F	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
33	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:390
34/f	F	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	
35	Cl	4-(EtO ₂ C)-azep	MS:436
36	Cl	4-(HO ₂ C)-azep	MS:408
37	Cl	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
38/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:450
39	Cl	(R)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
40/f	Cl	(R)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:450
41	Cl	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	MS:409
42	Cl	4-Ms-pipa	MS:429
43	Cl	2-(HO ₂ CCH ₂)-mor	MS:410
44/f	Cl	2-(EtO ₂ CCH ₂)-mor	
45	Cl	3-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:409
46/f	Cl	3-(MeO ₂ CCH ₂)-pipa	
47	Cl	3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
48/f	Cl	3-(MeO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
49	Cl	mor	MS:352
50	Cl	pipe	MS:350

[0096] [表11]



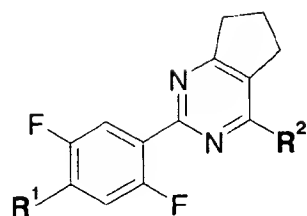
Ex	R ¹	R ²	Data
51	Cl	azep	MS:364
52/f	Cl	4-Me-pipe	MS:364
53/f	Cl	4-(EtO ₂ C)-pipe	MS:422
54	Cl	4-(HO ₂ C)-pipe	MS:394
55	Cl	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:380
56	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:394
57	Cl	4-Ac-pipa	MS:393
58	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:395
59	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
60	Cl	1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl	MS:408
61	Cl	pipa	MS:351
62/f	Cl	4-Boc-pipa	MS:451
63	Cl	hpipe	MS:365
64/f	Cl	4-Boc-hpipe	MS:465
65	Cl	azocan-1-yl	MS:378
66	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
67	Cl	4-(H ₂ NCO)-pipe	MS:393
68	Cl	3-Me-pipe	MS:364
69	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
70	Cl	5-oxo-hpipe	MS:379
71	Cl	(R)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
72/f	Cl	(R)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
73	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
74/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
75	Cl	3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
76/f	Cl	3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
77	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:406
78/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:434
79	Cl	(Z)-4-(carboxymethylene)-pipe	MS:406

[0097] [表12]



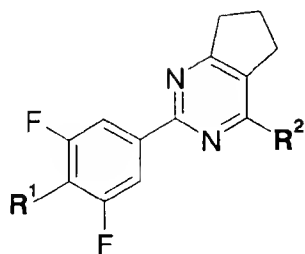
Ex	R ¹	R ²	Data
80/f	Cl	(Z)-4-(ethoxycarbonylmethylene)-pipe	MS:434
81/f	Cl	4-(F ₂ HCCO)-pipa	ME:429
82/f	Cl	4-(2-fur-CO)-pipa	ME:445
83/f	Cl	4-((HO)(Et)(Me)CCO))-pipa	ME:451
84/f	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:423
85/f	Cl	4-(HOCH(Me)CH ₂ CO)-pipa	ME:437
86/f	Cl	4-(5-OHC-2-fur-CO)-pipa	ME:473
87/f	Cl	4-(HOCH ₂ C(Me) ₂ CO)-pipa	ME:451
88/f	Cl	4-(EtOCH ₂ CO)-pipa	ME:437
89/f	Cl	4-((HOCH ₂) ₂ C(Me)CO)-pipa	ME:467
90/f	Cl	4-(CH ₃ CO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:449
91/f	Cl	4-(3-oxo-cPen-CO)-pipa	ME:461
92/f	Cl	4-(tetrahydrofuran-3-yl-CO)-pipa	ME:449
93/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂ CO)-pipa	ME:465
94/f	Cl	4-(3-oxo-cHex-CO)-pipa	ME:475
95/f	Cl	4-((5-oxopyrrolidin-2-yl)SCH ₂ CO)-pipa	ME:508
96/f	Cl	4-(cyclopenten-4-yl-CO)-pipa	ME:445
97/f	Cl	4-(2-fur-CONHCH ₂ CO)-pipa	ME:502
98/f	Cl	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃ CO)-pipa	ME:493
99/f	Cl	4-((2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)CH ₂ CO)-pipa	ME:491
100/f	Cl	4-(3-H ₂ N-pyrazin-2-yl-CO)-pipa	ME:472
101/f	Cl	4-(2-HO ₂ C-cPen-CO)-pipa	ME:491
102/f	Cl	4-(2-HO ₂ C-cHex-CO)-pipa	ME:505
103/f	Cl	4-(5-HO ₂ C-2-fur-CH ₂ NH)-pipe	ME:489
104/f	Cl	4-(3,5-diOH-Ph-CH ₂ NH)-pipe	ME:487
105/f	Cl	4-(2-HO ₂ C-Ph-CH ₂ NH)-pipe	ME:499

[0098] [表13]



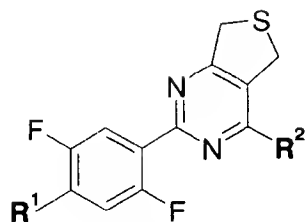
Ex	R ¹	R ²	Data
106/f	Cl	4-(2-HO-3-MeO-Ph-CH ₂ NH)-pipe	ME:501
107/f	Cl	4-(5-O ₂ N-2-fur-CH ₂ NH)-pipe	ME:490
108/f	Cl	4-(thiazol-2-yl-CH ₂ NH)-pipe	ME:462
109/f	Cl	4-(4-Pyox-CH ₂ NH)-pipe	ME:472
110/f	Cl	4-(quinolin-4-yl-CH ₂ NH)-pipe	ME:506
111/f	Cl	4-(3-HO ₂ C-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-4-yl-NH)-pipe	ME:529
112	Br	mor	MS:396
113	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:452
114/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
115	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
116/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
117	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:480
118/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	
119	Br	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
120/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
121	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:450
122/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	
123	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:452
124/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	

[0099] [表14]



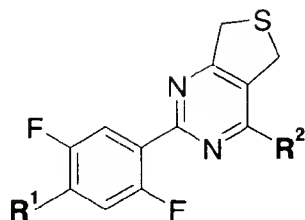
Ex	R ¹	R ²	Data
125	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:392
126	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:406
127	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:420
128	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:392
129	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:390
130	F	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:406
131	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
132	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
133	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:436
134	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
135	Cl	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
136	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:406
137	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	ME:452
138/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:480
139	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	ME:466
140/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:494
141	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MF:481
142/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:508
143	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	ME:452
144/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:480
145	Br	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	ME:468
146/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:494
147	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:450
148/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:478

[0100] [表15]



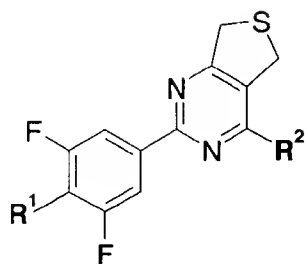
Ex	R ¹	R ²	Data
4	Cl	pipa	ME:369
5	Cl	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	MS:427
6	Cl	4-Ms-pipa	MS:447
149	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:408
150/f	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:410
151/f	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:424
152/f	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:438
153/f	F	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:424
154	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:410
155	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:440
156	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:454
157/f	Cl	4-Boc-pipa	MS:469
158	Cl	hpipe	ME:383
159/f	Cl	4-Boc-hpipe	MS:483
160	Cl	3-Me-pipe	MS:382
161	Cl	2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl	MS:380
162	Cl	azep	ME:382
163	Cl	4-(HO ₂ C)-pipe	MS:412
164/f	Cl	4-(EtO ₂ C)-pipe	MS:440
165	Cl	5-oxo-hpipe	MS:397
166	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:426
167/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:454
168	Cl	pipe	MS:368
169	Cl	mor	MS:370
170	Cl	4-HO-pipe	MS:384
171	Cl	3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:426
172/f	Cl	3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	ME:454
173	Cl	4-(HO ₂ C)-azep	MS:426
174/f	Cl	4-(EtO ₂ C)-azep	MS:454

[0101] [表16]



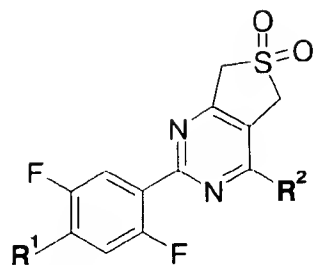
Ex	R ¹	R ²	Data
175	Cl	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:440
176/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:468
177	Cl	(R)-3-HO ₂ C(CH ₂) ₂ -pipe	MS:440
178/f	Cl	(R)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MN:466
179	Cl	3-(HO ₂ CCH ₂)-azep	MS:440
180/f	Cl	3-(EtO ₂ CCH ₂)-azep	MS:468
181	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:424
182/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:452
183	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:426
184/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:454
185	Cl	2-(HO ₂ CCH ₂)-mor	MS:428
186/f	Cl	2-(EtO ₂ CCH ₂)-mor	
187	Cl	4-Ac-pipa	MS:411
188	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:413
189	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:425
190	Cl	4-(MeHNOCCH ₂)-pipe	MS:439
191	Cl	4-(Me ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:453
192	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:427
193	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipa	MS:426
194	Cl	4-(MeHNOCCH ₂)-pipa	MS:440
195	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MM:469
196/f	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MM:471
197/f	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MM:485
198/f	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MM:499
199	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:471
200	Br	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MM:485

[0102] [表17]



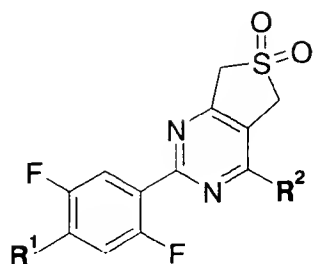
Ex	R ¹	R ²	Data
201	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:410
202	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:424
203	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:438
204	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:410
205	F	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:424
206	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:408
207/f	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	ME:454
208/f	Cl	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	
209	Cl	4-(carboxymethylene)-pipe	MS:424
210/f	Cl	4-(ethoxycarbonylmethylene)-pipe	MS:452
211	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	ME:498
212/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:526
213	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	ME:470
214/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:498
215	Br	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MF:485
216/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:512
217	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:468
218/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:496
219	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:470
220/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:498
221/f	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	ME:486
222/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:512

[0103] [表18]



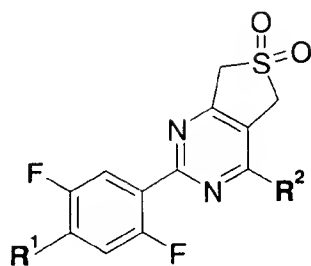
Ex	R ¹	R ²	Data
1	Cl	(R)-3-Me-pipe	MS:414
3	Cl	4-(carboxymethylene)-pipe	MS:456
8/f	MeS-	5-oxo-hpipa	ME:441
9/f	cyano	5-oxo-hpipa	ME:420
10	Cl	4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:458
11	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ HN)-pipe	MS:459
12	Cl	2-(HO(CH ₂) ₂)-2,8-diazaspiro [4.5]dec-8-yl	MS:499
13	Cl	(Z)-4-(HOCH ₂ CH=CH)-pipe	MS:456
14	Cl	(4R,5S)-4,5-diOH-azep	MI:446
15	Cl	(H ₂ N(CH ₂) ₂)(HO ₂ C(CH ₂) ₂)N-	MS:447
16	Cl	4-(cyano-CH ₂)-pipe	MS:439
17	Cl	4-((HO(CH ₂) ₂)(Me)NOCO)-pipe	MS:517
18/f	Cl	4-(2-oxo-pyrr)-pipe	MS:483
19	Cl	4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-pipe	MS:485
20	Cl	4-(EtHNOC)-pipa	MS:472
21	Cl	(cyclohexen-4-yl)NH-	MS:412
22	Cl	4-OH-4-(AcO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:516
223	F	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:457
224	F	4-(HOCH ₂ CO)-hpipa	ME:457
225	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-hpipa	MS:443
226	F	4-Ac-pipa	ME:427
227	F	4-(4-Py)-pipa	ME:462
228	F	4-pipe-pipe	ME:467
229	F	4-(Me ₂ NSO ₂)-pipa	ME:492
230/f	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:443

[0104] [表19]



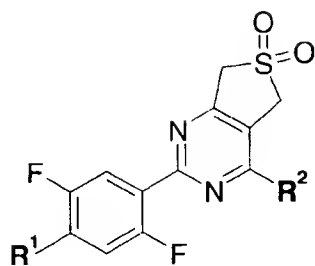
Ex	R ¹	R ²	Data
231	F	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	ME:443
232	F	5-oxo-hpipa	ME:413
233	F	4-HO-pipe	ME:400
234	F	4-(HOCH ₂)-pipe	ME:414
235	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:428
236	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:429
237	F	5-oxo-1,4-diazocan-1-yl	MS:427
238	F	4-OH-4-(HOCH ₂)-pipe	MS:430
239	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:442
240	F	4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:442
241	F	(4R,5S)-4,5-diOH-azep	MN:428
242	F	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:441
243	F	4-(MeHNOCCH ₂)-pipe	MS:455
244/f	F	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipa	MS:442
245	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:458
246/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
247	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:458
248/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
249	Cl	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ NH-	MS:406
250	Cl	Me ₂ CHCH ₂ NH-	MS:388
251/f	Cl	mor	MS:402
252/f	Cl	1,1-dioxo-tmor	MS:450
253	Cl	5-oxo-hpipa	MS:429
254	Cl	4-HO-pipe	MS:416
255	Cl	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:430
256	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:444
257	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:445

[0105] [表20]



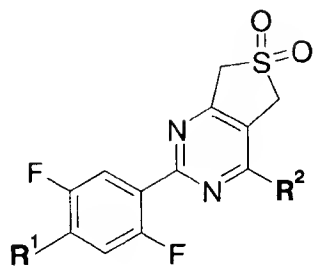
Ex	R ¹	R ²	Data
258	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:472
259/f	Cl	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:500
260	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:456
261/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:484
262	Cl	hpipa	MS:415
263/f	Cl	4-Boc-hpipa	MS:515
264	Cl	pipa	MS:401
265/f	Cl	4-Boc-pipa	MS:501
266	Cl	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	ME:459
267	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:473
268	Cl	4-(HOCH ₂ CO)-hpipa	ME:473
269	Cl	4-(H ₂ NCO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:472
270	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂)-pipa	ME:489
271	Cl	4-((HOCH ₂) ₂ CH)-pipe	ME:474
272	Cl	4-(HO(CH ₂) ₃)-4-OH-pipe	ME:474
273/f	Cl	4-(ethoxycarbonylmethylene)-pipe	MS:484
274	Cl	4-(3-iPr-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pipe	MS:510
275	Cl	4-(2-PyS)-pipe	MS:509
276/f	Cl	3-F ₃ C-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl	MS:507
277	Cl	4-OH-4-(HOCH ₂)-pipe	MS:446
278	Cl	1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo [4,5-c]pyridin-5-yl	MS:438
279	Cl	(S)-3-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:444
280	Cl	2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl	MS:455

[0106] [表21]



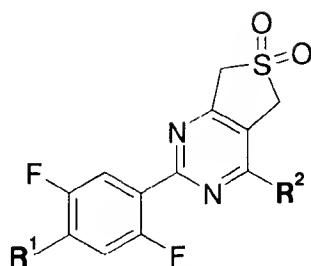
Ex	R ¹	R ²	Data
281	Cl	(S)-3-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:457
282	Cl	(S)-3-(MeHNOCCH ₂)-pipe	MS:471
283	Cl	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:471
284	Cl	(E)-4-(H ₂ NOCCH=CH)-pipe	MS:469
285	Cl	(Z)-4-(H ₂ NOCCH=CH)-pipe	MS:469
286	Cl	2-(HOCH ₂ OC)-2,8-diazaspiro [4.5]dec-8-yl	MS:513
287	Cl	4-(HO(CH ₂) ₃ HN)-pipe	MS:473
288	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂ HN)-pipe	MS:487
289	Cl	(E)-4-(HO ₂ CCH=CH)-pipe	MS:470
290	Cl	2-Ac-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl	MS:497
291	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:486
292	Cl	4-(HO(CH ₂) ₄)-pipe	MS:472
293	Cl	(3R,4S)-3,4-diOH-pyrr	MS:418
294	Cl	(Z)-4-(HO ₂ CCH=CH)-pipe	MS:470
295	Cl	4-(MeHNOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:485
296	Cl	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:485
297	Cl	4-(MeHNOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:499
298	Cl	(E)-4-(HOCH ₂ CH=CH)-pipe	MS:456
299	Cl	4-(iPrHNOCCH ₂)-pipa	MS:500
300	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipa	MS:458
301	Cl	4-(MeHNOCCH ₂)-pipa	MS:472
302	Cl	4-(Me ₂ NOCCH ₂)-pipa	MS:486
303	Cl	(R)-4-(3-OH-pyrr)-pipe	MS:485
304	Cl	(S)-4-(3-OH-pyrr)-pipe	MS:485
305	Cl	(S)-4-(2-H ₂ NOC-pyrr)-pipe	ME:512

[0107] [表22]



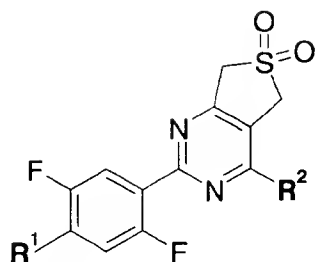
Ex	R ¹	R ²	Data
306	Cl	(S)-4-(3-F-pyrr)-pipe	MS:487
307	Cl	(R)-4-(3-F-pyrr)-pipe	MS:487
308/f	Cl	5-oxo-1,4-diazocan-1-yl	MS:443
309/f	Cl	4-oxo-1,5-diazocan-1-yl	MS:443
310/f	Cl	5-oxo-6,6-diMe-hpipa	MS:457
311/f	Cl	3-oxo-pipa	MI:415
312	Cl	4-HO ₂ C-pipe	MI:444
313	Cl	4-(Me ₂ NOC)-pipe	MS:471
314/f	Cl	4-(H ₂ NOC)-pipe	MS:443
315	Cl	3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dcc-8-yl	MS:469
316/f	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-5-oxo-hpipa	MI:473
317/f	Cl	4-(MeHNOC)-pipe	MS:457
318/f	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ HNOC)-pipe	MS:487
319	Cl	4-((HO(CH ₂) ₂)(Me)NOC)-pipe	MS:501
320/f	Cl	4-Me-5-oxo-hpipa	MS:443
321	Cl	2,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo [4,3-c]pyridin-5-yl	MS:438
322/f	Cl	4-(AcHNCH ₂)-pipe	MS:471
323	Cl	4-H ₂ N-pipe	MS:415
324	Cl	7,8-dihydropyrido[4,3-d] pyrimidin-6(5H)-yl	MN:448
325/f	Cl	1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazepan-5-yl	MI:465
326	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MN:455
327	Cl	4-Me ₂ N-pipe	MS:443
328	Cl	4-(H ₂ NCH ₂)-pipe	MS:429
329	Cl	(S)-3-OH-pyrr	MS:402
330	Cl	(R)-3-OH-pyrr	MS:402

[0108] [表23]



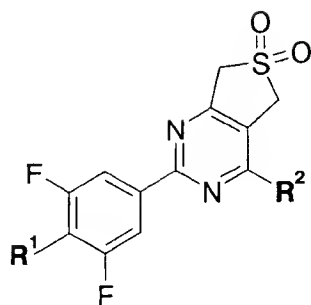
Ex	R ¹	R ²	Data
331	Cl	4-(HOCH ₂ OCHNCH ₂)-pipe	MS:487
332	Cl	4-(HO(CH ₂) ₃ HNOC)-pipe	MS:501
333	Cl	4-(HOCH ₂ OCHN)-pipe	MS:473
334	Cl	4-(H ₂ NOCCCH ₂)-hPy	MS:455
335	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃ HNOC)-pipe	MS:529
336	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂ HNOC)-pipe	MS:515
337	Cl	4-OH-4-(HO ₂ CC≡C)-pipe	MS:484
338	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ HNOCO)-pipe	MS:503
339	Cl	4-(MeHNOCCH ₂)-pipe	MS:471
340	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-hPy	MS:442
341	Cl	(HO(CH ₂) ₂)NH-	MI:376
342	Cl	(3-Py(CH ₂) ₂)NH-	MI:437
343	Cl	trans-(4-OH-cHex)NH-	MI:430
344	Cl	(HO(CH ₂) ₂)(Me)N-	MI:390
345	Cl	(F(CH ₂) ₂)NH-	MI:378
346	Cl	4-((HO(CH ₂) ₂)(Me)N)-pipe	MS:473
347	Cl	4-(F(CH ₂) ₂ NH)-pipe	MS:461
348	Cl	4-(F ₃ CCH ₂ NH)-pipe	MS:497
349	Cl	4-(pyrazol-1-yl)-pipe	MS:466
350	Cl	4-(3-F ₃ C-pyrazol-1-yl)-pipe	MS:534
351	Cl	4-(2H-triazol-2-yl)-pipe	MS:467
352	Cl	4-pyrr-pipe	MS:469
353	Cl	4-(thiazol-2-yl)-pipa	MS:484
354	Cl	cis-3,4-diOH-pipe	MS:432
355	Cl	(3S)-4-((3-OH-pyrr)OC)-pipe	MS:513

[0109] [表24]



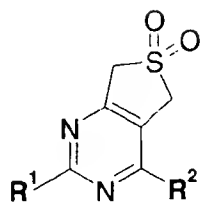
Ex	R ¹	R ²	Data
356	Cl	(3R)-4-((3-OH-pyrr)OC)-pipe	MS:513
357	Cl	4-(pyrazol-3-yl)-pipe	MS:466
358	Cl	4-OH-4-nBu-pipe	MS:472
359	Cl	(1S,4S)-5-Boc-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptan-1-yl	MS:513
360	Cl	(1S,4S)-5-Ac-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptan-1-yl	MS:455
361	Cl	(1S,4S)-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptan-1-yl	MS:413
362/f	Cl	4-EtO ₂ C-pipa	MS:473
363	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:486
364	Cl	4-(EtHNOCHNCH ₂)-pipe	MS:500
365	Br	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	ME:503,505
366	Br	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:517,519
367	Br	4-(HOCH ₂ CO)-hpipe	ME:517,519
368	Br	5-oxo-hpipe	ME:473,475
369	Br	4-HO-pipe	ME:460,462
370	Br	4-(HOCH ₂)-pipe	ME:474,476
371	Br	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	ME:488,490
372	Br	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:489,491
373/f	Br	5-oxo-1,4-diazocan-1-yl	MI:488
374	MeS(O)-	5-oxo-hpipe	ME:457
375/f	MeS(O) ₂ -	5-oxo-hpipe	ME:473

[0110] [表25]



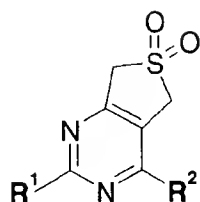
Ex	R ¹	R ²	Data
376	F	4-HO-pipe	MS:400
377/f	F	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:414
378/f	F	5-oxo-hpipa	MS:413
379	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:429
380/f	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:420
381	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:428
382/f	Cl	4-HO-pipe	MS:416
383/f	Cl	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:430
384	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:444
385	Cl	5-oxo-hpipa	MS:429
386	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:445
387	Cl	4-(3-(HOCH ₂)-pipe)-pipe	MF:513
388	Br	4-HO-pipe	ME:460
389	Br	4-(HOCH ₂)-pipe	ME:476
390	Br	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	ME:490
391	Br	5-oxo-hpipa	ME:473
392	Br	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:491

[0111] [表26]



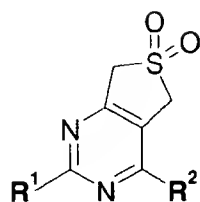
Ex	R ¹	R ²	Data
393	cPr	pipe	MS:294
394	cPr	mor	MS:296
395	cPr	azep	MS:308
396	cPen	pipe	MS:322
397	cPen	mor	MS:324
398	cPen	azep	MS:336
399	cPen	1,4-oxazepan-4-yl	MS:338
400	cPen	(4R,5S)-4,5-diOH-azep	MS:368
401	cPen	((CH ₃) ₂ CHCH ₂)NH-	MS:310
402	cPen	trans-(4-OH-cHex)NH-	MS:352
403	cPen	((CH ₃) ₂ CHCH ₂)(Me)N-	MS:324
404	cPen	cHex(Me)N-	MS:350
405	cPen	(HO(CH ₂) ₂)(Me)N-	MS:312
406	cPr	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:380
407	cPen	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:408
408	cPr	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:379
409	cPen	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:407
410/f	cPen	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:352
411	cPen	5-oxo-hpipa	MS:351
412	cPen	4-(3-iPr-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pipe	MS:432
413	cPen	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:380
414	cPen	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:379
415	cPen	5-oxo-1,4-diazocan-1-yl	MS:365
416	cPen	4-(HO(CH ₂) ₄)-pipe	MS:394
417	cPen	4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:380
418	cPr	4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:352
419	cPr	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:408
420	cPr	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:365

[0112] [表27]



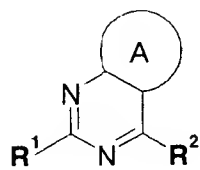
Ex	R ¹	R ²	Data
421	cPr	1,4-oxazepan-4-yl	MS:310
422	cPr	4-((HOCH ₂) ₂ CH)-pipe	MS:368
423	cPr	4-OH-4-(HOCH ₂)-pipe	MS:340
424	cPr	4-OH-4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:368
425	cPr	hPy	MS:292
426	cPr	pyrr	MS:280
427	cPr	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:339
428	cPr	((CH ₃) ₂ CHCH ₂)NH-	MS:282
429	cPr	cHex(Me)N-	MS:322
430	cBu	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:422
431	cBu	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:379
432	cBu	1,4-oxazepan-4-yl	MS:324
433	cPen	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:366
434	cPen	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
435	cPen	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:393
436	cPen	4-((HOCH ₂) ₂ CH)-pipe	MS:396
437	cPen	4-OH-4-(HOCH ₂)-pipe	MS:368
438	cPen	4-OH-4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:396
439	cPr	(R)-3-Me-pipe	MS:308
440	cPr	4-(HO(CH ₂) ₄)-pipe	MS:366
441	cPr	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:366
442	cBu	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:394
443	cBu	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:380
444	cPen	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:394
445	cBu	4-(HO(CH ₂) ₄)-pipe	MS:380
446	cBu	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:393
447	cPr	1-oxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl	MS:350
448	cPr	(S)-3-Me-pipe	MS:308

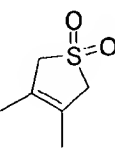
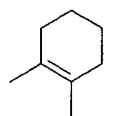
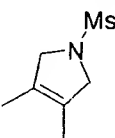
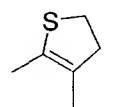
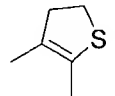
[0113] [表28]



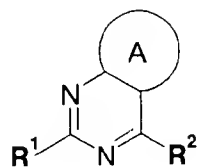
Ex	R ¹	R ²	Data
449	cPr	(S)-2-THF-CH ₂ NH-	MS:310
450	cPr	(R)-2-THF-CH ₂ NH-	MS:310
451	cBu	pipe	MS:308
452	cPr	1,3-thiazolidin-3-yl	MS:298
453	cBu	5-oxo-hpipa	MS:337
454	cBu	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:338
455	cPr	5-oxo-hpipa	MS:323
456	cPr	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:324
457	cPr	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:338
458	2,5-diCl-3-the	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:434
459/f	2-Cl-4-Py	4-(HOCH ₂)-pipe	MI:395

[0114] [表29]



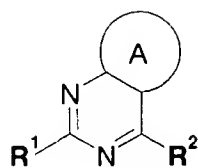
Ex	R ¹	A	R ²	Data
7	cPen		4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:379
460	2,5-diF-4-Cl-Ph		mor	MS:366
461	2,5-diF-4-Cl-Ph		mor	ME:431
462	2,5-diF-4-Cl-Ph		mor	MS:370
463	2,5-diF-4-Cl-Ph		mor	MS:370

[0115] [表30]



Ex	R ¹	A	R ²	Data
464	2,5-diF-4-Cl-Ph		mor	MS:354
465	2,5-diF-4-Cl-Ph		4-HO-pipe	MS:384
466	2,5-diF-4-Cl-Ph		azep	MS:365
467	2,5-diF-4-Cl-Ph		4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:426
468	2,5-diF-4-Cl-Ph		4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:458
469	2,5-diF-4-Cl-Ph		4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:424

[0116] [表31]



Ex	R ¹	A	R ²	Data
470/f	2,5-diF-4-Cl-Ph		4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:452
471/f	2,5-diF-4-Cl-Ph		4-(HOCH ₂)-pipe	MS:430
472	cPen		4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:348
473/f	cPen		4-(HOCH ₂)-pipe	MS:352
474	cPen		5-oxo-hpipa	MS:351
475	cPen		3-iPr-1,2,4-oxadiazol-5-yl	MS:432
476	cPen		4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:380

[0117] 以下の表32～表37に、いくつかの実施例化合物のNMRデータを示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

NMR:NMRデータ(テトラメチルシランを内部標準とし、特に記載がない場合はDMSO-d₆を測定溶媒とした¹H-NMRにおけるピークのδ(ppm))。

[0118] [表32]

Ex	Data
1	NMR:0.90(3H,d),1.14-1.26(1H,m),1.44-1.58(1H,m),1.60-1.84(3H,m),2.74(1H,dd),2.97-3.07(1H,m),4.08-4.22(2H,m),4.51(2H,s),4.69(2H,s),7.77(1H,dd),7.97(1H,dd).
2	NMR:1.10-1.28(4H,m),1.46-1.59(2H,m),1.59-1.72(1H,m),1.76-1.88(2H,m),2.05-2.16(2H,m),2.17-2.25(2H,m),2.95-3.04(2H,m),3.07-3.25(4H,m),4.51-4.75(2H,m),7.94(1H,dd),8.06(1H,dd).
3	NMR:2.40-2.48(2H,m),2.93-3.06(2H,m),3.68-3.82(4H,m),4.54(2H,s),4.76(2H,s),5.74(1H,s),7.77(1H,dd),8.00(1H,dd).
6	NMR:2.90(3H,s),3.23(4H,dd),3.88(4H,dd),4.10-4.23(2H,m),4.33-4.45(2H,m),6.25-7.50(1H,br),7.77(1H,dd),8.01(1H,dd).
11	NMR:1.55-1.75(2H,m),2.10-2.25(2H,m),2.90-3.20(4H,m),3.30-3.50(1H,m),3.71(2H,t),4.30-4.45(2H,m),4.55(2H,s),4.73(2H,s),5.50-5.90(2H,br),7.78(1H,dd),8.00(1H,dd),9.05-9.30(2H,br).
14	NMR:1.70-1.84(2H,m),1.88-2.02(2H,m),3.54-3.82(6H,m),4.48(2H,s),4.74(2H,s),7.72-7.80(1H,dd),7.92-8.01(1H,dd).
21	NMR:1.50-1.70(1H,m),1.90-2.02(1H,m),2.02-2.22(3H,m),2.34-2.46(1H,m),4.15-4.30(1H,m),4.39(2H,s),4.51(2H,s),5.40-5.74(2H,m),7.40-7.52(1H,d),7.70-7.80(1H,dd),7.88-7.98(1H,dd).
31	NMR:1.26-1.34(1H,m),1.42-1.59(4H,m),1.77-1.82(2H,m),2.07-2.14(2H,m),2.28-2.32(2H,m),2.97-3.25(6H,m),4.45-4.48(2H,m),7.83(1H,ddd),8.11(1H,ddd).
41	NMR:2.08(2H,quintet),2.95(2H,t),3.13(2H,t),3.40-3.75(4H,m),3.75-4.00(4H,m),4.14(2H,s),7.88(1H,dd),8.04(1H,dd).
54	NMR:1.55-1.70(2H,m),1.90-2.20(4H,m),2.60-2.75(1H,m),2.90-3.03(2H,m),3.05-3.20(2H,m),3.25-3.40(2H,m),4.40-4.60(2H,m),7.93(2H,dd),8.05(2H,dd).
79	NMR:2.02-2.16(2H,m),2.44-2.52(2H,m),2.93-3.06(4H,m),3.14-3.21(2H,m),3.88-4.02(4H,m),5.76(1H,s),7.91(1H,dd),8.06(1H,dd).
149	NMR:2.21-2.33(2H,m),2.98-3.06(2H,m),3.83-3.92(2H,m),4.15-4.22(2H,m),4.26-4.35(2H,m),4.43-4.50(2H,m),5.58-5.65(1H,m),7.65-7.77(1H,m),8.00-8.13(1H,m).
150	NMR:1.13-1.32(2H,m),1.70-1.82(2H,m),1.96-2.03(1H,m),2.14-2.21(2H,m),2.95-3.10(2H,m),4.08-4.16(2H,m),4.31-4.38(2H,m),4.38-4.47(2H,m),7.55-7.67(1H,m),7.91-8.05(1H,m).
152	NMR:1.03-1.30(4H,m),1.45-1.63(3H,m),1.66-1.80(2H,m),2.20(2H,t),2.91-3.05(2H,m),4.07-4.14(2H,m),4.30-4.38(2H,m),4.38-4.50(2H,m),7.50-7.68(1H,m),7.92-8.05(1H,m).
153	NMR:1.13-1.30(1H,m),1.36-1.60(4H,m),1.65-1.77(1H,m),1.77-1.92(1H,m),2.29(2H,t),2.71-2.83(1H,m),2.95-3.08(1H,m),4.05-4.17(2H,m),4.24-4.44(4H,m),7.55-7.68(1H,m),7.93-8.06(1H,m),12.04(1H,s).

[0119] [表33]

Ex	Data
154	NMR:1.24-1.40(1H,m),1.44-1.62(1H,m),1.66-1.79(1H,m),1.79-1.88(1H,m),1.89-2.04(1H,m),2.15-2.32(2H,m),2.93-3.06(1H,m),3.06-3.17(1H,m),4.15-4.22(2H,m),4.30-4.50(4H,m),7.66-7.77(1H,m),8.00-8.12(1H,m).
166	NMR:1.18-1.30(2H,m),1.74-1.80(2H,m),1.96-2.08(1H,m),2.18(2H,d),3.02-3.11(2H,m),4.15(2H,s),4.37(2H,s),4.43-4.49(2H,m),7.77(1H,dd),7.97(1H,dd)
181	NMR:2.22-2.30(2H,m),3.01(2H,s),3.85(2H,t),4.12-4.18(2H,m),4.26-4.30(2H,m),4.44-4.48(2H,m),5.62(1H,s),7.79(1H,dd),8.01(1H,dd).
183	NMR:1.26-1.40(1H,m),1.46-1.62(1H,m),1.68-2.02(3H,m),2.17-2.30(2H,m),2.94-3.15(2H,m),4.16-4.20(2H,m),4.30-4.50(4H,m),7.80(1H,dd),8.00(1H,dd).
185	NMR:2.41(1H,dd),2.57(1H,dd),2.96(1H,dd),3.15(1H,dt),3.58(1H,dt),3.75-5.00(9H,m),7.75(1H,dd),8.00(1H,dd).
192	NMR:2.90-4.00(6H,m),4.19(4H,s),4.30-4.70(3H,m),4.70-5.90(4H,m),7.78(1H,dd),8.04(1H,dd),10.50-11.50(1H,br).
196	NMR:1.13-1.30(2H,m),1.70-1.81(2H,m),1.93-2.07(1H,m),2.17(2H,d),2.96-3.09(2H,m),4.08-4.15(2H,m),4.30-4.37(2H,m),4.38-4.48(2H,m),7.82(1H,dd),7.91(1H,dd),12.09(1H,s).
198	NMR:1.05-1.30(4H,m),1.46-1.63(3H,m),1.67-1.79(2H,m),2.20(2H,t),2.91-3.04(2H,m),4.08-4.14(2H,m),4.30-4.38(2H,m),4.38-4.48(2H,m),7.81(1H,dd),7.91(1H,dd),11.98(1H,s).
231	NMR:3.40-3.65(4H,m),3.65-3.85(4H,m),4.13(2H,s),4.55(2H,s),4.76(2H,s),7.67(1H,dt),8.05(1H,ddd).
232	NMR:2.60-2.75(2H,m),3.25-3.38(2H,m),3.70-3.90(4H,m),4.55(2H,s),4.71(2H,s),7.50-7.80(2H,m),8.05(1H,ddd).
233	NMR:1.35-1.55(2H,m),1.75-1.95(2H,m),3.28-3.43(2H,m),3.70-3.85(1H,m),3.90-4.10(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),5.90-7.00(1H,br),7.67(1H,dt),8.02(1H,ddd).
234	NMR:1.10-1.35(2H,m),1.60-1.85(3H,m),2.95-3.14(2H,m),3.20-3.36(2H,m),4.20-4.40(2H,m),4.52(2H,s),4.69(2H,s),6.20-7.50(1H,br),7.67(1H,dt),8.02(1H,ddd).
235	NMR:1.05-1.30(2H,m),1.30-1.45(2H,m),1.60-1.85(3H,m),2.90-3.10(2H,m),3.46(2H,t),4.20-4.35(2H,m),4.50(2H,s),4.67(2H,s),4.75-5.10(1H,br),7.66(1H,dt),8.01(1H,ddd).
236	NMR:3.10-3.30(4H,m),3.50-3.70(4H,m),3.70-3.90(2H,m),4.30-4.46(2H,m),4.60(2H,s),4.79(2H,s),4.50-5.50(1H,br),7.69(1H,dt),8.10(1H,ddd),10.80-11.20(1H,br).
238	NMR:1.38-1.52(2H,m),1.58-1.70(2H,m),3.16-3.24(2H,m),3.30-3.42(2H,m),4.00-4.16(2H,m),4.50(2H,s),4.69(2H,s),7.60-7.71(1H,m),7.95-8.07(1H,m).
241	NMR:1.70-1.84(2H,m),1.88-2.02(2H,m),3.54-3.82(6H,m),4.49(2H,s),4.74(2H,s),7.61-7.72(1H,m),7.95-8.06(1H,m).

[0120] [表34]

Ex	Data
242	NMR:1.14-1.30(2H,m),1.66-1.82(2H,m),1.94-2.06(3H,m),2.98-3.12(2H,m),4.20-4.36(2H,m),4.52(2H,s),4.68(2H,s),7.50-7.80(1H,m),7.94-8.08(1H,m).
251	NMR:3.40-3.50(4H,m),3.60-3.75(4H,m),4.54(2H,s),4.74(2H,s),7.76(1H,dd),7.99(1H,d d).
252	NMR:3.25-3.40(4H,m),3.95-4.15(4H,m),4.60(2H,s),4.78(2H,s),7.79(1H,dd),8.04(1H,d d).
253	NMR:2.60-2.70(2H,m),3.25-3.40(2H,m),3.70-3.95(4H,m),4.55(2H,s),4.71(2H,s),7.00-7.60(1H,br),7.60-7.72(1H,m),7.78(1H,dd),8.00(1H,dd).
254	NMR:1.35-1.55(2H,m),1.70-1.90(2H,m),3.25-3.92(2H,m),3.70-3.85(1H,m),3.90-4.05(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),5.30-6.20(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd).
255	NMR:1.10-1.30(2H,m),1.60-1.81(3H,m),2.90-3.10(2H,m),3.28(2H,d),3.20-3.34(2H,m),4.52(2H,s),4.69(2H,s),6.30-7.40(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd).
256	NMR:1.10-1.30(2H,m),1.38(2H,q),1.60-1.85(3H,m),2.90-3.10(2H,m),3.46(2H,t),4.20-4.35(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),5.00-6.00(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd).
257	NMR:3.00-3.30(4H,m),3.45-3.75(4H,m),3.75-3.90(2H,m),4.30-4.50(2H,m),4.60(2H,s),4.80(2H,s),5.40-5.80(1H,br),7.79(1H,dd),8.05(1H,dd).
258	NMR:1.05-1.30(2H,m),1.47(2H,q),1.50-1.65(1H,m),1.65-1.82(2H,m),2.25(2H,t),2.90-3.10(2H,m),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd).
262	NMR:2.00-2.20(2H,m),3.00-3.22(2H,m),3.22-3.35(2H,m),3.74-3.84(2H,m),3.95-4.08(2H,m),4.55(2H,s),4.60-5.60(3H,m),7.78(1H,dd),8.01(1H,dd),9.20-9.50(2H,br).
264	NMR:3.05-3.30(4H,m),3.75-4.00(4H,m),4.59(2H,s),4.78(2H,s),5.00-6.00(1H,br),7.79(1H,dd),8.04(1H,dd),9.50-9.75(2H,br).
266	NMR:3.40-3.65(4H,m),3.65-3.85(4H,m),4.13(2H,s),4.56(2H,s),4.76(2H,s),7.78(1H,d d),8.01(1H,dd).
267	NMR:2.52(2H,t),3.50-4.20(11H,m),4.55(2H,s),4.76(2H,s),7.77(1H,dd),8.01(1H,dd).
268	NMR:1.70-1.94(2H,m),3.35-3.50(2H,m),3.52-3.65(1H,m),3.65-3.80(3H,m),3.80-3.87(1H,m),3.87-3.95(1H,m),4.00(1H,s),4.08(1H,s),4.51(2H,d),4.73(2H,s),5.00-6.50(1H,b r),7.70-7.84(1H,m),7.99(1H,dd).
269	NMR:2.70(2H,t),3.00-3.22(2H,m),3.26-3.38(2H,m),3.44-3.54(2H,m),3.54-3.70(2H,m),4.30-4.50(2H,m),4.61(2H,s),4.80(2H,s),4.80-5.10(1H,br),7.00-7.20(1H,br),7.54-7.74(1H,br),7.79(1H,dd),8.05(1H,dd),11.30-11.70(1H,br).
270	NMR:3.10-3.28(2H,m),3.28-3.40(2H,m),3.44-3.76(8H,m),3.80-3.92(2H,m),4.28-4.50(2H,m),4.61(2H,s),4.80(2H,s),5.80-6.30(1H,br),7.79(1H,dd),8.05(1H,dd),11.30-11.70(1H,br).
271	NMR:1.25-1.44(3H,m),1.65-1.85(3H,m),2.97(2H,t),3.32-3.55(4H,m),4.25-4.42(2H,m),4.51(2H,s),4.70(2H,s),4.80-5.50(1H,br),7.76(1H,dd),7.96(1H,dd).
272	NMR:1.30-1.62(8H,m),3.30-3.45(4H,m),3.95-4.20(2H,m),4.51(2H,s),4.70(2H,s),4.72-5.10(1H,br),7.76(1H,dd),7.96(1H,dd).

[0121] [表35]

Ex	Data
277	NMR:1.35-1.52(2H,m),1.55-1.75(2H,m),3.28-3.45(2H,m),4.00-4.20(2H,m),4.50(2H,s),4.69(2H,s),4.80-5.50(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd).
279	NMR:1.15-1.60(4H,m),1.60-1.90(3H,m),2.81(1H,dd),3.04(1H,dt),3.42-3.55(2H,m),4.21(2H,dd),4.35-4.80(6H,m),7.76(1H,dd),7.98(1H,dd).
281	NMR:1.20-1.35(1H,m),1.45-1.60(1H,m),1.65-2.15(4H,m),2.86(1H,dd),3.04(1H,dd),3.80-4.40(3H,m),4.49(1H,d),4.54(1H,d),4.68(2H,s),6.86(1H,s),7.34(1H,s),7.76(1H,dd),7.98(1H,dd).
283	NMR:1.00-1.25(2H,m),1.30-1.65(3H,m),1.65-1.85(2H,m),2.00-2.15(2H,m),3.01(2H,t),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),4.90-6.00(1H,br),6.50-7.00(1H,br),7.00-7.50(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd).
284	NMR:1.25-1.50(2H,m),1.70-1.88(2H,m),2.20-2.40(1H,m),3.11(2H,t),4.20-4.40(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),4.80-5.30(1H,br),5.87(1H,d),6.59(1H,dd),6.80-7.10(1H,br),7.20-7.50(1H,br),7.77(1H,dd),7.98(1H,dd).
285	NMR:1.25-1.45(2H,m),1.65-1.78(2H,m),3.08(2H,t),3.65-3.80(1H,m),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.69(2H,s),4.60-5.30(1H,br),5.70-5.85(2H,m),6.80-7.20(1H,br),7.25-7.50(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd).
287	NMR:1.50-1.72(2H,m),1.72-1.88(2H,m),2.05-2.22(2H,m),2.90-3.03(2H,m),3.03-3.18(2H,m),3.30-3.45(1H,m),3.49(2H,t),4.18-4.50(4H,m),4.55(2H,s),4.73(2H,s),7.78(1H,d),7.99(1H,dd),8.80-9.20(2H,br).
288	NMR:1.50-1.75(2H,m),2.09-2.22(2H,m),2.76(2H,t),3.00-3.22(4H,m),3.28-3.50(1H,m),4.28-4.44(2H,m),4.55(2H,s),4.74(2H,s),7.78(1H,dd),8.00(1H,dd),9.10-9.35(2H,br).
293	NMR:3.45-3.66(2H,m),3.66-4.00(2H,m),4.00-4.20(2H,m),4.48(2H,s),4.87(2H,s),5.80-6.50(3H,br),7.75(1H,dd),7.97(1H,dd).
296	NMR:1.10-1.30(4H,m),1.40-1.64(3H,m),1.65-1.83(2H,m),2.03(2H,t),3.01(2H,t),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),5.15-5.90(1H,br),6.50-6.85(1H,br),7.00-7.45(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd).
300	NMR:3.20-3.80(6H,m),3.99(2H,s),4.20-4.55(2H,m),4.61(2H,s),4.79(2H,s),5.80-7.00(1H,br),7.71(1H,s),7.79(1H,dd),8.05(1H,dd),8.13(1H,s),10.40-11.20(1H,br).
311	NMR:3.32(2H,s),3.80-3.90(2H,m),4.25(2H,s),4.55(2H,s),4.83(2H,s),7.74-7.82(1H,d),7.97-8.06(1H,dd),8.19(1H,br).
317	NMR:1.50-1.70(2H,m),1.70-1.82(2H,m),2.40-2.48(1H,m),2.57(3H,d),3.02-3.14(2H,m),4.20-4.35(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),7.70-7.81(2H,m),7.92-8.02(1H,dd).
318	NMR:1.52-1.68(2H,m),1.68-1.82(2H,m),2.95-3.15(5H,m),3.35-3.45(2H,m),4.21-4.35(2H,m),4.52(2H,s),4.62-4.68(1H,t),4.68-4.72(2H,s),7.70-7.80(1H,dd),7.80-7.88(1H,t),7.92-8.02(1H,dd).

[0122] [表36]

Ex	Data
319	NMR:1.50-1.80(4H,m),2.81(2H,s),2.90-3.20(5H,m),3.30-3.35(1H,t),3.40-3.50(2H,m),3.50-3.60(1H,m),4.20-4.40(2H,m),4.52(2H,s),4.71(2H,s),7.70-7.81(1H,dd),7.90-8.03(1H,dd).
322	NMR:1.09-1.25(2H,m),1.66-1.78(3H,m),1.81(3H,s),2.88-3.10(4H,m),4.21-4.35(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),7.70-7.80(1H,dd),7.80-7.91(1H,t),7.92-8.01(1H,dd).
323	NMR:1.46-1.68(2H,m),1.92-2.10(2H,m),3.06-3.22(2H,m),3.26-3.44(1H,m),4.23-4.37(2H,m),4.55(2H,s),4.72(2H,s),7.72-7.83(1H,dd),7.93-8.05(1H,dd),8.25(2H,br).
326	NMR:1.12-1.32(2H,m),1.66-1.82(2H,m),1.92-2.06(3H,m),2.95-3.15(2H,m),4.20-4.36(2H,m),4.52(2H,s),4.69(2H,s),7.70-7.82(1H,dd),7.90-8.02(1H,dd).
330	NMR:1.83-2.02(2H,m),3.54-3.90(4H,m),4.32-4.39(1H,m),4.39-4.47(1H,d),4.49-4.56(1H,d),4.89(2H,s),7.70-7.80(1H,dd),7.92-8.01(1H,dd).
331	NMR:0.95-1.20(2H,m),1.65-1.80(2H,m),1.80-1.97(1H,m),2.52-2.64(1H,m),2.82-3.00(1H,m),3.36(2H,t),3.55-3.70(2H,m),4.00-4.12(2H,m),4.28-4.39(3H,m),4.51(2H,s),7.66(1H,t),7.70-7.80(1H,dd),7.90-8.00(1H,dd).
333	NMR:1.40-1.63(2H,m),1.70-1.87(2H,m),3.10-3.26(2H,m),3.90-4.00(1H,m),4.05-4.15(1H,m),4.15-4.30(2H,m),4.53(2H,s),4.95-4.934.69(4H,m),7.65(1H,d),7.73-7.81(1H,d),7.93-8.03(1H,dd).
334	NMR:2.18-2.26(2H,m),2.80-2.85(2H,m),3.58-3.62(1H,m),3.72-3.80(2H,m),4.12-4.20(2H,m),4.52(2H,s),4.77(2H,s),6.84(1H,br),7.32(1H,br),7.72-7.80(1H,dd),7.95-8.03(1H,dd).
341	NMR:2.08(1H,s),3.45-3.65(4H,m),4.40(2H,s),4.53(2H,s),7.70-7.80(1H,dd),7.80-8.00(2H,m).
343	NMR:1.18-1.45(4H,m),1.80-2.00(4H,m),3.36-3.50(1H,m),3.89-4.02(1H,m),4.37(2H,s),4.50(2H,s),7.02(1H,br),7.35-7.50(1H,d),7.72-7.81(1H,dd),7.90-8.00(1H,dd).
348	NMR:1.66-1.84(2H,m),2.16-2.30(2H,m),3.00-3.16(2H,m),3.42-3.60(1H,m),4.02-4.18(2H,m),4.32-4.46(2H,m),4.56(2H,s),4.74(2H,s),6.86(1H,br),7.72-7.84(1H,dd),7.94-8.06(1H,dd).
365	NMR:3.40-4.00(8H,m),4.14(2H,s),4.56(2H,s),4.76(2H,s),7.85(1H,dd),7.96(1H,dd).
366	NMR:2.52(2H,t),3.45-4.00(10H,m),4.55(2H,s),4.76(2H,s),7.86(1H,dd),7.96(1H,dd).
367	NMR:1.70-1.94(2H,m),3.35-3.52(2H,m),3.52-3.65(1H,m),3.65-3.80(3H,m),3.80-3.87(1H,m),3.87-3.95(1H,m),4.00(1H,s),4.08(1H,s),4.51(2H,d),4.73(2H,s),4.70-5.30(1H,br),7.80-7.90(1H,m),7.94(1H,dd).
368	NMR:2.58-2.70(2H,m),3.20-3.36(2H,m),3.65-3.90(4H,m),4.00-4.50(1H,br),4.55(2H,s),4.70(2H,s),7.86(2H,dd),7.95(1H,dd).
369	NMR:1.35-1.55(2H,m),1.75-1.90(2H,m),3.30-3.43(2H,m),3.70-3.85(1H,m),3.90-4.10(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),6.50-7.50(1H,br),7.85(1H,dd),7.93(1H,dd).
370	NMR:1.10-1.30(2H,m),1.60-1.82(3H,m),2.90-3.12(2H,m),3.20-3.34(2H,m),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),6.10-7.50(1H,br),7.85(1H,dd),7.92(1H,dd).

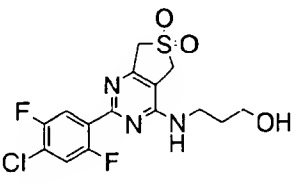
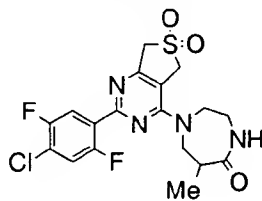
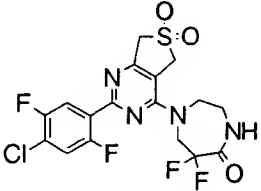
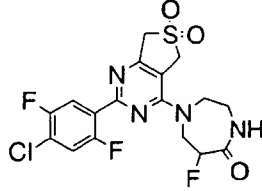
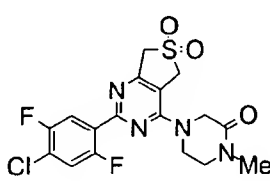
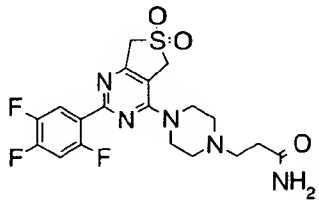
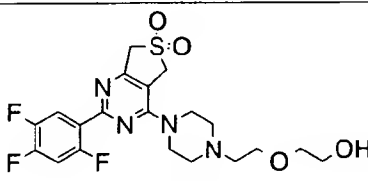
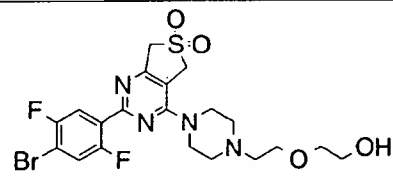
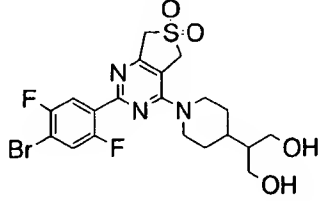
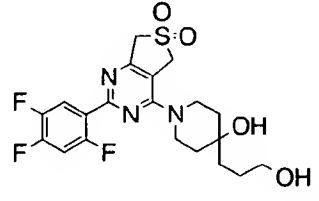

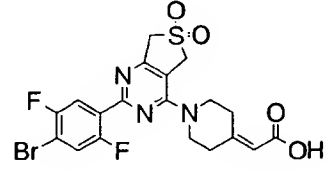
[0123] [表37]

Ex	Data
371	NMR:1.10-1.30(2H,m),1.30-1.46(2H,m),1.60-1.85(3H,m),2.90-3.10(2H,m),3.46(2H,t),4.20-4.35(2H,m),4.52(2H,s),4.68(2H,s),6.50-7.50(1H,br),7.84(1H,dd),7.92(1H,dd).
372	NMR:3.10-3.30(4H,m),3.50-3.70(4H,m),3.75-3.90(2H,m),4.30-4.46(2H,m),4.61(2H,s),4.80(2H,s),5.50-6.50(1H,br),7.87(1H,dd),8.00(1H,dd),11.00-11.40(1H,br).
399	NMR:1.50-2.10(12H,m),3.22(1H,quintet),3.65(2H,t),3.76(2H,t),3.80-4.00(2H,m),4.59(2H,s),4.77(2H,s).
407	NMR:1.05-1.30(4H,m),1.40-1.90(11H,m),1.90-2.10(2H,m),2.20(2H,t),3.00-3.26(3H,m),3.50-4.50(3H,m),4.59(2H,s),4.71(2H,s).
421	NMR:1.04-1.22(4H,m),1.80-1.90(2H,m),2.10-2.21(1H,m),3.60-3.68(2H,m),3.70-3.76(2H,m),3.78-3.90(4H,m),4.59(2H,s),4.75(2H,s).
422	NMR:1.00-1.20(6H,m),1.25-1.40(3H,m),1.70-1.85(4H,m),2.05-2.15(1H,m),2.90-3.10(2H,m),3.32-3.52(4H,m),4.25-4.40(1H,m),4.56(2H,s),4.68(2H,s).
432	NMR:1.80-2.10(4H,m),2.20-2.45(4H,m),3.62-3.72(3H,m),3.76-3.84(2H,m),3.90-4.02(4H,m),4.61(2H,s),4.79(2H,s).
436	NMR:1.25-1.45(3H,m),1.55-1.90(9H,m),1.95-2.10(2H,m),3.00-3.17(2H,m),3.18-3.30(1H,m),3.30-3.50(4H,m),4.30-4.80(4H,m),4.62(2H,s),4.73(2H,s).
437	NMR:1.40-1.56(2H,m),1.56-1.90(9H,m),1.90-2.08(2H,m),3.14-3.26(3H,m),3.32-3.50(2H,m),3.90-4.55(3H,m),4.59(2H,s),4.73(2H,s).
442	NMR:1.10-1.30(4H,m),2.45-1.70(4H,m),1.75-1.95(4H,m),1.95-2.10(1H,m),2.15-2.40(6H,m),3.06-3.22(2H,m),3.58-3.72(1H,m),4.43(1H,br),4.59(2H,s),4.72(2H,s).
457	NMR:1.05-1.25(6H,m),1.31-1.40(2H,m),1.71-1.82(3H,m),2.10-2.20(1H,m),3.05-3.12(2H,t),3.40-3.50(2H,t),4.28-4.31(2H,m),4.58(2H,s),4.68(2H,s).
469	NMR:2.26(2H,brs),3.00(2H,brs),3.27-3.40(4H,m),3.81-3.83(2H,m),4.25(2H,brs),5.64(1H,s),7.75(1H,dd),7.98(1H,dd).
471	NMR:1.02-1.04(2H,m),1.79-1.82(3H,m),3.16-3.41(6H,m),3.69(2H,dd),4.53(1H,dd),4.72(2H,m),7.79(1H,dd),8.03(1H,dd).

[0124] 以下の表38～表39に、本発明の別の化合物の構造を示す。これらの化合物は、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

No:化合物番号。

[0125] [表38]

No	Structure	No	Structure
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	

[0126] [表39]

No	Structure	No	Structure
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	

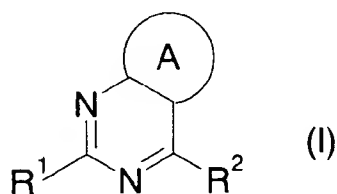
産業上の利用可能性

[0127] 本発明化合物は、優れたインスリン分泌促進作用及び血糖上昇抑制作用を示す。従って、本発明化合物は、これらの作用に基づき、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患、及び肥満等の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

[1] 式(I)で示される縮合ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[化10]



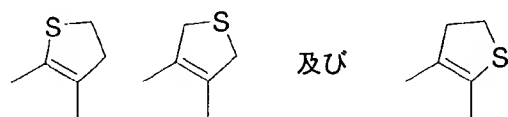
[式中の記号は、以下の意味を示す。]

A:

群X¹、群X²、群X³及び群X⁴からなる群より選択される環。なお、この環を構成する炭素原子は、低級アルキル、-O-低級アルキル、ハロゲン、カルボキシル、-CO₂-低級アルキル及びカルバモイルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてよい。また、この環を構成する硫黄原子は、酸化されていてよい。

群X¹:

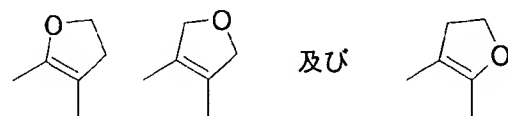
[化11]



からなる群。

群X²:

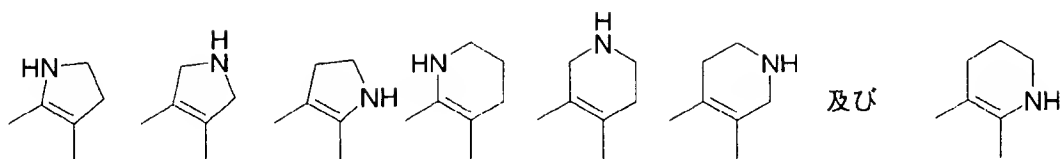
[化12]



からなる群。

群X³:

[化13]



からなる群。

群 X^4 :

[化14]



からなる群。

$-R^1$:

以下の(1)乃至(3)から選択される基。

(1)少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニル。なお、このフェニルはさらに置換基を有していてもよい。

(2)それぞれ置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル。

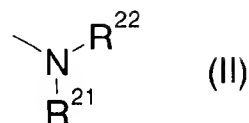
(3)ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、又は少なくとも1つのハロゲンで置換されているフリル。なお、これらの環は、1つ以上の同一又は異なるハロゲンで置換されていてもよい。また、これらの環は、式(I)におけるピリミジン環の2位と、これらの環を構成する炭素原子で結合している。

但し、Aが群 X^4 から選択される環である場合、 $-R^1$ は少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルを示す。

$-R^2$:

式(II)で示される基、又は置換されていてもよい環状アミノ。

[化15]



[式中の記号は以下の意味を示す。]

$-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{R}^{22}$:

同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環又は $-\text{O}-$ 低級アルキル。なお、これらの基はそれぞれ置換されていてもよい。]

但し、Aが群 X^2 若しくは群 X^3 から選択される環である場合、 $-\text{R}^2$ は置換されていてもよい環状アミノを示す。

但し、2-(2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、及び2-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジンを除く。]

- [2] Aが群 X^1 から選択される環である、請求項1記載の化合物。
- [3] R^1 が少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニルである、請求項2記載の化合物。
- [4] R^1 が少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルである、請求項3記載の化合物。
- [5] R^2 が置換されていてもよい環状アミノである、請求項4記載の化合物。
- [6] R^2 が置換されていてもよいピペラジン若しくは置換されていてもよいピペリジンである、請求項5記載の化合物。
- [7] R^1 がそれぞれ置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである、請求項2記載の化合物。
- [8] R^1 がそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、又はシクロペンチルである、請求項7記載の化合物。
- [9] R^2 が置換されていてもよい環状アミノである、請求項8記載の化合物。
- [10] R^2 が置換されていてもよいピペラジン若しくは置換されていてもよいピペリジンである、請求項9記載の化合物。
- [11] 3-{4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}プロパンアミド、

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-オール、
N-((1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセタミド、
3-(1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル)プロパンアミド、
3-((1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル)アミノ)プロパン-1-オール、
3-((1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル)アミノ)プロピオン酸、
4-[1-(2-シクロペンチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酪酸、
4-[1-(2-シクロブチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酪酸、及び、
4-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]酪酸、
並びに、これらの製薬学的に許容される塩からなる群より選択される化合物である、
請求項1記載の化合物。

- [12] 請求項1記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。
- [13] インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患、若しくは肥満の治療剤である、請求項12記載の医薬組成物。
- [14] インスリン分泌促進剤である、請求項12記載の医薬組成物。
- [15] 血糖上昇抑制剤である、請求項12記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/70 (2006.01), A61K31/517 (2006.01), A61K31/519 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01), A61K31/55 (2006.01), A61K31/551 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), C07D401/04 (2006.01), C07D403/04 (2006.01), C07D487/04 (2006.01),
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D239/70 (2006.01), A61K31/517 (2006.01), A61K31/519 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01), A61K31/55 (2006.01), A61K31/551 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), C07D401/04 (2006.01), C07D403/04 (2006.01), C07D487/04 (2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 05/014558 A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 17 February, 2005 (17.02.05), Full text & US 2005/187217 A1	1-15
A	JP 2004-509115 A (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 25 March, 2004 (25.03.04), Full text & WO 02/22605 A1 & AU 200192670 A & EP 1317449 A1 & ZA 200301703 A	1, 12-15
A	EP 0276057 B1 (Merck & Co. Inc.), 09 March, 1994 (09.03.94), Full text; particularly, page 6, lines 23 to 50 & JP 63-192778 A & DK 8800230 A & US 4871739 A	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 December, 2005 (06.12.05)

Date of mailing of the international search report
13 December, 2005 (13.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019000

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 04-087056 A2 (Scios Inc.), 14 October, 2004 (14.10.04), Full text & US 2005/004143 A1	1, 12
A	WO 00/31047 A1 (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 02 June, 2000 (02.06.00), Full text & DE 19853278 A1 & AU 200011594 A & EP 1131302 A1 & JP 2002-530385 A & US 6627628 B1	1, 12
A	WO 00/46214 A1 (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 10 August, 2000 (10.08.00), Full text & DE 19904710 A1 & AU 200022929 A & EP 1150963 B1 & JP 2002-536369 A & US 6660746 B1	1, 12
A	WO 03/049739 A1 (Vertex Pharmaceuticals, Inc.), 19 June, 2003 (19.06.03), Full text & US 2003/199526 A1 & AU 2002364536 A & EP 1474147 A1 & JP 2005-516005 A	1, 12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019000

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D491/048 (2006.01), *C07D495/04* (2006.01), *C07D405/12* (2006.01), *C07D403/12* (2006.01), *C07D417/12* (2006.01), *C07D401/12* (2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D491/048 (2006.01), *C07D495/04* (2006.01), *C07D405/12* (2006.01), *C07D403/12* (2006.01), *C07D417/12* (2006.01), *C07D401/12* (2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D239/70 (2006.01), A61K31/517 (2006.01), A61K31/519 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01), A61K31/55 (2006.01), A61K31/551 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), C07D401/04 (2006.01), C07D403/04 (2006.01), C07D487/04 (2006.01), C07D491/048 (2006.01), C07D495/04 (2006.01), C07D405/12 (2006.01) 続きあり

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D239/70 (2006.01), A61K31/517 (2006.01), A61K31/519 (2006.01), A61K31/5377 (2006.01), A61K31/55 (2006.01), A61K31/551 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), C07D401/04 (2006.01), C07D403/04 (2006.01), C07D487/04 (2006.01), C07D491/048 (2006.01), C07D495/04 (2006.01), C07D405/12 (2006.01) 続きあり

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO 05/014558 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2005.02.17, 全文 & US 2005/187217 A1	1-15
A	JP 2004-509115 A (バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 2004.03.25, 全文 & WO 02/22605 A1 & AU 200192670 A & EP 1317449 A1 & ZA 200301703 A	1, 12-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.12.2005

国際調査報告の発送日

13.12.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

3 5 4 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 0276057 B1 (MERCK & CO. INC.) 1994.03.09, 全文、特に、第6 頁第23-50行 & JP 63-192778 A & DK 8800230 A & US 4871739 A	1-15
A	WO 04/087056 A2 (SCIOS INC.) 2004.10.14, 全文 & US 2005/004143 A1	1, 12
A	WO 00/31047 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 2000.06.02, 全文 & DE 19853278 A1 & AU 200011594 A & EP 1131302 A1 & JP 2002-530385 A & US 6627628 B1	1, 12
A	WO 00/46214 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 2000.08.10, 全文 & DE 19904710 A1 & AU 200022929 A & EP 1150963 B1 & JP 2002-536369 A & US 6660746 B1	1, 12
A	WO 03/049739 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 2003.06.19, 全文 & US 2003/199526 A1 & AU 2002364536 A & EP 1474147 A1 & JP 2005-516005 A	1, 12-15

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl.⁷ **C07D403/12** (2006.01), **C07D417/12** (2006.01), **C07D401/12** (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl.⁷ **C07D403/12** (2006.01), **C07D417/12** (2006.01), **C07D401/12** (2006.01)